

## Trabajo Fin de Máster

Título del trabajo: Simulación computacional de la retina humana. Aplicación del modelo a la electroestimulación.

English title: Computational simulation of the human retina. Application of the model to electrostimulation.

Autor

**Alberto Montolío Marco**

Director

**José Cegoñino Banzo**

Escuela de Ingeniería y Arquitectura  
2017/2018



## DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD

(Este documento debe acompañar al Trabajo Fin de Grado (TFG)/Trabajo Fin de Máster (TFM) cuando sea depositado para su evaluación).

D./D<sup>a</sup>. \_\_\_\_\_,

con nº de DNI \_\_\_\_\_ en aplicación de lo dispuesto en el art.

14 (Derechos de autor) del Acuerdo de 11 de septiembre de 2014, del Consejo de Gobierno, por el que se aprueba el Reglamento de los TFG y TFM de la Universidad de Zaragoza,

Declaro que el presente Trabajo de Fin de (Grado/Máster)  
\_\_\_\_\_, (Título del Trabajo)

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

es de mi autoría y es original, no habiéndose utilizado fuente sin ser citada debidamente.

Zaragoza, \_\_\_\_\_

Fdo: \_\_\_\_\_

# Simulación computacional de la retina humana. Aplicación del modelo a la electroestimulación.

## RESUMEN

Según los expertos en este campo, las enfermedades oculares más graves son las que se originan en la retina. Actualmente muchas personas pierden la visión parcialmente, en casos extremos la pérdida puede ser total, debido a enfermedades degenerativas de la retina como la degeneración macular, la coroideremia o la retinosisquiasis juvenil. Sin embargo, gracias a la estimulación eléctrica o neuroestimulación, es posible estimular las células de la retina y lograr restaurar, en mayor o menor medida según el estado de la enfermedad, la visión en pacientes ciegos.

El conocimiento de cómo responden las células de la retina frente a electroestimulación es limitado. Por lo tanto, es necesario desarrollar modelos predictivos de comportamiento que contribuyan a conseguir una mejor comprensión de las respuestas neuronales, consecuencia de la neuroestimulación aplicada, con el objetivo de diseñar estimuladores para la retina que sean capaces de mejorar la vida de los pacientes.

El presente Trabajo Fin de Máster tiene por objeto proponer un modelo computacional de la retina humana mediante la utilización del método de los elementos finitos. Se desarrolla en profundidad el comportamiento biológico que define el fenómeno de la propagación del impulso eléctrico a través de las fibras nerviosas de la retina con el objetivo de mejorar el conocimiento sobre la conducción axonal.

Se realizan varios modelos en el software COMSOL Multiphysics ya que permite integrar la electricidad en un cálculo mediante elementos finitos. Estos modelos consisten en diferentes configuraciones de un único axón amielínico situado en la capa de fibras nerviosas de la retina. Con la intención de obtener conclusiones relevantes, se realizan numerosos casos de estudio modificando diversos parámetros del modelo pudiendo obtener la importancia de cada uno de ellos en el comportamiento de la conducción del impulso nervioso en la retina.

Por último, mediante el tratamiento de los datos experimentales proporcionados por el servicio de oftalmológica del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, tras realizar pruebas de tomografía de coherencia óptica sobre diversos pacientes, se crea un modelo completo de la capa de fibras nerviosas de la retina con una geometría real sobre el que se realizan diferentes simulaciones.

## Índice general

1.	Introducción.....	3
1.1	Estado del arte.....	3
1.2	Motivación.....	5
1.3	Metodología.....	5
2.	Anatomía del ojo humano.....	8
3.	Electroestimulación.....	12
4.	Potencial de acción.....	15
5.	Modelos preliminares.....	17
5.1	Modelo 3D simplificado de un axón.....	17
5.1.1	Geometría.....	18
5.1.2	Mallado.....	18
5.1.3	Material y métodos.....	19
5.1.4	Resultados.....	22
5.2	Modelo axisimétrico de un axón.....	27
5.2.1	Geometría.....	27
5.2.2	Mallado.....	28
5.2.3	Material y métodos.....	29
5.2.4	Resultados.....	33
6.	Modelo de un axón amielínico de la retina.....	39
6.1	Geometría.....	40
6.2	Mallado.....	42
6.3	Material y métodos.....	42
6.4	Resultados.....	46
7.	Análisis.....	51
7.1	Variación diámetro.....	51
7.2	Contribución de la corriente de sodio persistente.....	53
7.3	Variación del estímulo eléctrico.....	55
8.	Modelo del haz papilomacular de la retina.....	59
9.	Conclusiones.....	66
10.	Trabajos futuros.....	68
11.	Bibliografía.....	69



12.	Índice de figuras. ....	73
13.	Índice de tablas. ....	76

## 1. Introducción.

En la actualidad, muchas personas pierden de manera parcial o total la vista debido a enfermedades degenerativas como pueden ser la degeneración macular o la retinosis pigmentaria. Sin embargo, empleando la estimulación eléctrica o neuroestimulación sobre las células de la retina supervivientes, se ha logrado restaurar parcialmente la visión en pacientes ciegos [1], [2]. El conocimiento de cómo reaccionan las células de la retina sometidas a una estimulación eléctrica es escaso. Por ello, se necesitan mejores modelos predictivos de comportamiento que ayuden a la comprensión de las respuestas neuronales frente a la neuroestimulación con el objetivo diseñar prótesis de retina que sean eficaces.

En el presente trabajo se va a realizar un estudio en profundidad sobre la conducción del impulso nervioso en las fibras amielínicas que forman la capa de fibras nerviosas de la retina RNFL (Retinal Nerve Fiber Layer). Esta capa está constituida por axones sin mielina cuya función es transmitir el impulso eléctrico desde las células ganglionares hasta la corteza visual primaria, donde se procesa la información acerca de los objetos estáticos y en movimiento.

Los métodos de simulación numérica como el de los elementos finitos son útiles para estudiar la conducción eléctrica que se produce debido a un estímulo eléctrico. Gracias al método de los elementos finitos, podemos modelar un segmento de axón estimulado para evaluar cómo los parámetros geométricos y la distribución de los canales iónicos afectan a la activación del impulso eléctrico.

Este primer capítulo del proyecto pretende dar una visión global de los actuales estudios sobre la propagación del impulso eléctrico entre neuronas, el estado de las investigaciones y la importancia de conocer su comportamiento para mejorar el funcionamiento de los implantes neuroprotésicos.

### 1.1 Estado del arte.

La mayor parte de los estudios existentes sobre la transmisión de los potenciales de acción en las neuronas están basados en el modelo de Hodgkin-Huxley [3]. Alan Lloyd Hodgkin y Andrew Huxley propusieron en 1952 los mecanismos iónicos que describen la iniciación y propagación de los potenciales de acción del axón gigante de calamar, recibiendo el Premio Nobel por este trabajo. Varios estudios se han propuesto simular el modelo de comportamiento definido por Hodgkin-Huxley mediante modelos de elementos finitos [4]–[8]. Mientras que otros lo han realizado en un ambiente de simulación para neuronas o redes de neuronas como es el software *Neuron* [9], [10].

Posteriormente, en 1997, Fohlmeister y Miller llevaron a cabo un estudio sobre la generación de impulsos nerviosos en células ganglionares de la retina de salamandra [11]. De esta manera, se pasó de tener solamente las corrientes iónicas sodio y potasio, a tener las corrientes sodio, calcio y tres tipos de canales potasio [12].

El modelo original de Fohlmeister y Miller ha sido actualizado recientemente con la introducción de nuevos canales iónicos. Primero se incluyen la corriente activada de hiperpolarización y la corriente de calcio tipo T [13], y posteriormente la corriente de sodio persistente [14], [15].

En cuanto a la electroestimulación, se ha investigado la estimulación en diferentes zonas del sistema visual por su aplicabilidad a los implantes visuales, como la retina [16]–[18], el nervio óptico [19], [20] y la corteza visual primaria [21]. Se ha demostrado que la restauración visual es factible aplicando estimulación eléctrica o neuroestimulación a las células ganglionares de la retina supervivientes [22].

Durante los últimos años, varias investigaciones han conseguido avances importantes en el diseño y desarrollo de prótesis de retina. A la vista de estos resultados, es muy probable que se logre instaurar la prótesis de retina como la mejor opción terapéutica para restaurar la vista a aquellos pacientes cegados por enfermedades neurodegenerativas para las cuales, actualmente, no existe cura.

Los estudios clínicos muestran resultados esperanzadores ya que los receptores son capaces de percibir patrones visuales y realizar algunas tareas cotidianas [23]. Hoy en día, las prótesis visuales logran alcanzar una agudeza visual que se acerca a la necesaria para restaurar totalmente la visión [24]–[26].

Por otro lado, existe un déficit de modelos computacionales de la retina completa debido principalmente a la falta de métodos de escaneado que permitan obtener imágenes con la suficiente calidad y precisión como para distinguir cada uno de los axones que componen las capas de la retina. En este aspecto, un gran hallazgo experimental fue la obtención de la distribución del tamaño de los axones en diferentes zonas de la capa de fibras nerviosas de la retina con el uso del microscopio electrónico [27].

Pero, gracias al reciente desarrollo de técnicas de imagen no invasivas que permiten visualizar las diferentes capas de la retina [28], [29], se puede monitorizar el volumen de la retina para crear modelos basados en geometría real de la misma.

## **1.2 Motivación.**

Tras haber tenido la oportunidad de profundizar en el campo de la investigación biomédica gracias a estar implicado en un proyecto de investigación nacional, considero oportuno continuar con las tareas de investigación realizadas hasta la fecha en este proyecto y mejorar mi formación académica.

Este estudio de carácter investigador se realiza como Trabajo Fin de Máster del Máster Universitario en Ingeniería Mecánica de la Escuela de Ingeniería y Arquitectura de la Universidad de Zaragoza. Dicho trabajo se engloba en el Área de Mecánica de Medios Continuos y Teoría de Estructuras dentro del Departamento de Ingeniería Mecánica en colaboración con el servicio de oftalmología del Hospital Universitario Miguel Servet.

Las prótesis neuronales pueden mejorar en gran medida la calidad de vida de las personas. Por lo tanto, los mecanismos de activación y transmisión de las señales neuronales son de gran relevancia. Para establecer protocolos de estimulación apropiados y diseñar equipos eficientes, se necesitan modelos capaces de describir los fenómenos de conducción que ocurren entre las células y los electrodos [8], [30]–[32].

El objeto de este proyecto es conocer en profundidad el fenómeno de conducción eléctrica que se produce en los axones amielínicos necesario para la transmisión de información entre las células ganglionares. Con este estudio se pretende conocer mejor cómo se produce la respuesta neuronal frente a una estimulación eléctrica.

Para la consecución de dicho objetivo se va a realizar el diseño de un modelo de elementos finitos basado en la geometría de un axón que permita la simulación de la propagación del potencial de acción entre neuronas. Mediante la simulación computacional que se propone se pretende contribuir al conocimiento de la conducción eléctrica que se produce en los axones y determinar qué factores la controlan.

## **1.3 Metodología.**

Para la realización del presente trabajo ha sido necesario llevar a cabo cuatro fases diferenciadas, las cuales se describen a continuación:

### **Fase 1: Documentación.**

Esta fase consiste en la búsqueda bibliográfica del estado de las investigaciones sobre el tema en cuestión para conocer los aspectos que han

sido considerados hasta la fecha y establecerlos como punto de partida en este proyecto. También se estudian los modelos de comportamiento que describen el fenómeno de la propagación.

Por otro lado, se buscan los resultados experimentales que existen actualmente para hacer las comprobaciones necesarias para validar el modelo creado y poder caracterizar los parámetros de comportamiento del mismo.

### **Fase 2: Modelos preliminares.**

Para conocer en detalle cómo se produce la conducción del impulso eléctrico entre neuronas se han realizado dos modelos de elementos finitos de un único axón y, a partir del estudio de éstos, se creará nuestro modelo introduciendo los avances que se crean oportunos.

Los modelos son creados mediante el software comercial *COMSOL Multiphysics* ya que, haciendo uso de su módulo de corriente continua y alterna, se puede integrar la electricidad en un cálculo por elementos finitos. *COMSOL* es un software de simulación y modelado multifísico basado en métodos numéricos avanzados para modelar y simular problemas.

Los modelos son creados íntegramente en el programa mencionado anteriormente, desde la geometría hasta el análisis de resultados pasando por las condiciones de contorno y el mallado.

Las propiedades de los materiales empleados en la creación de los modelos se determinan a partir de la búsqueda bibliográfica realizada en la Fase 1.

### **Fase 3: Desarrollo del modelo.**

Tras la realización los dos modelos que analizan la propagación del potencial de acción de un axón de una manera simple, se crea nuestro modelo integrando todos los avances oportunos que permiten estudiar el fenómeno de conducción que se produce con un mejor detalle.

Primero se realiza sobre un solo axón para después simular el comportamiento de toda la capa RNFL de la retina en la zona del haz papilomacular, compuesto por gran cantidad de axones.

### **Fase 4: Análisis de resultados.**

Por último, sobre el modelo de un axón amielínico completo se realizan diferentes casos de estudio modificando diversos parámetros del modelo. De

esta manera, se puede ver la importancia que tiene cada componente en el comportamiento de la conducción del impulso nervioso.

Esta es la parte más importante del proyecto ya que, sabiendo que parámetros son lo que se deben controlar para que los axones sigan funcionando y puedan transmitir la información hasta el cerebro, podremos diseñar estrategias de electroestimulación para que los pacientes que sufran enfermedades neurodegenerativas puedan recuperar parcialmente la visión.

## 2. Anatomía del ojo humano.

El objeto de estudio de este trabajo se centra en los axones amielínicos de las células ganglionares que se encuentran en la capa RNFL de la retina. En este apartado se describe la anatomía de la retina junto con las funciones que desempeña la capa de fibras nerviosas.

Antes de entrar a describir las capas de la retina, primero debemos entender cómo funciona el ojo. En la Figura 1 se identifican las partes más importantes del ojo. La cubierta rígida de color blanco se llama esclera o esclerótica y sirve de protección para el ojo, se encuentra recubierta por una membrana clara y delicada llamada conjuntiva.

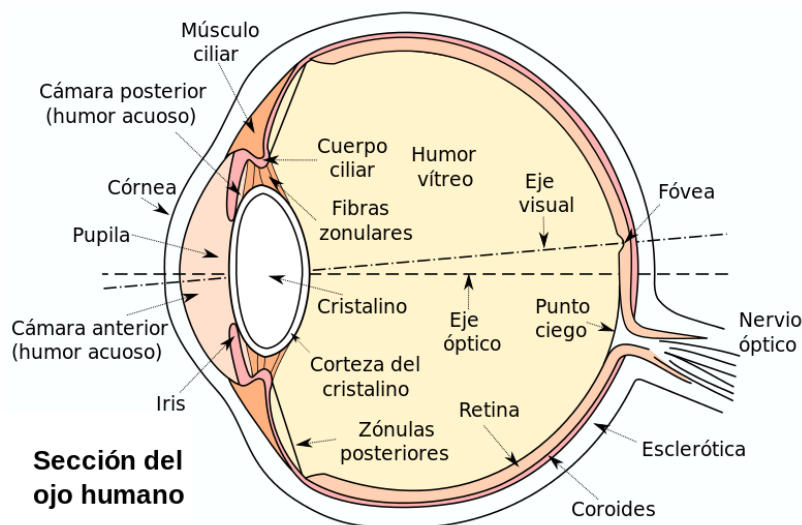


Figura 1. Anatomía del ojo humano

En la parte anterior del ojo se encuentra la córnea, parte transparente de la cubierta protectora, que permite que entre la luz. El iris es la parte de color del ojo que se contrae y expande para que la pupila deje entrar la cantidad adecuada de luz, la cual se dirige hacia el cristalino que es el encargado de enfocarla sobre la retina.

La retina forma parte del sistema nervioso central, constituyendo la capa más interna del globo ocular, es la encargada de la visión y se divide en 10 capas diferenciadas. En primer lugar, separando el humor vítreo del resto, encontramos la capa limitante interna. Ésta va seguida por la capa de fibras nerviosas, donde se encuentran los axones del nervio óptico, y por las células ganglionares que conectan dichos axones con el resto de células de la retina. A continuación se tiene la capa plexiforme interna donde conectan células bipolares y ganglionares, células cuyos núcleos se ubican en la capa nuclear interna.

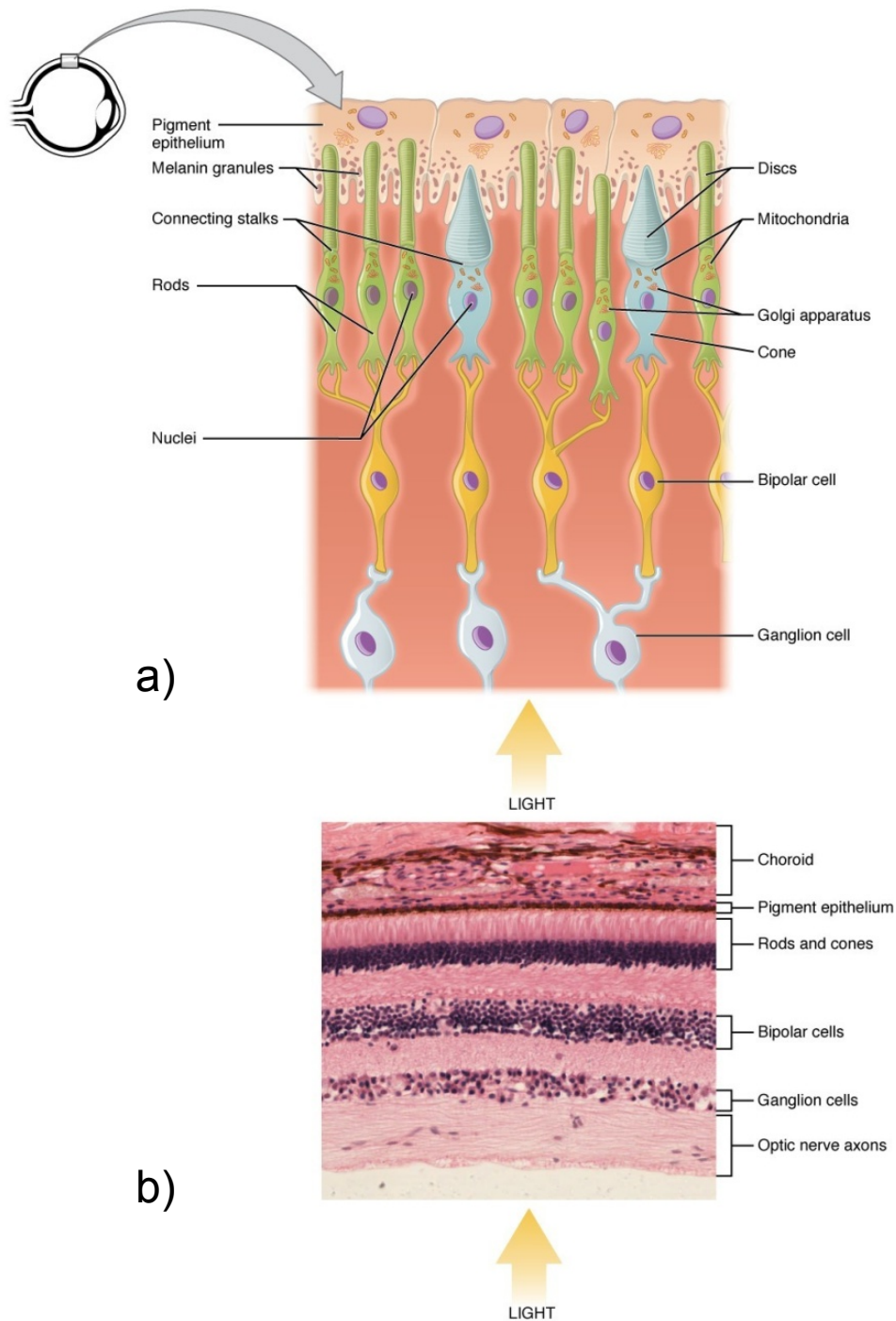


Figura 2. Anatomía de la retina. a) Células que intervienen en la visión.  
b) Distribución de las capas que componen la retina.

Seguidamente, la capa plexiforme externa donde hacen sinapsis las células bipolares con los fotorreceptores (conos y bastones). Y consecutivamente, las capas nuclear externa, donde se encuentran los núcleos de dichos fotorreceptores, y limitante externa constituida por las terminaciones de los fotorreceptores. Por último, el epitelio pigmentario de la retina que es una monocapa de células pigmentadas que dan color a la retina y la separa de la coroides.



Cuando la luz llega a la retina, la energía electromagnética de la luz se convierte en impulsos nerviosos que los axones de la capa de fibras nerviosas envían, a través del nervio óptico, hacia el cerebro para su procesamiento por la corteza visual. En el cerebro es donde tiene lugar el complicado proceso de la percepción visual gracias al cual somos capaces de percibir la forma de los objetos, identificar distancias, detectar los colores y el movimiento.

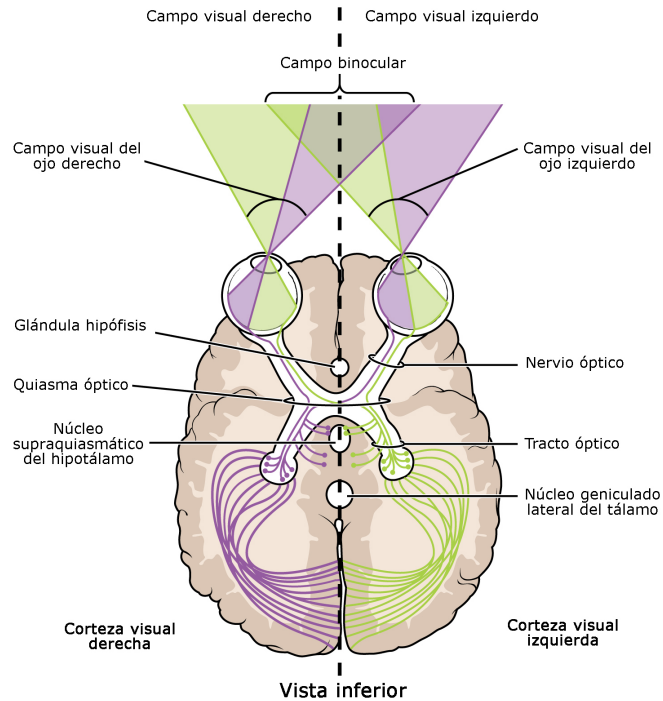


Figura 3. Sistema visual humano

Tras describir las capas que constituyen la retina, se fija la atención en la capa de fibras nerviosas RNFL formada por los axones amielínicos de las células ganglionares. Las partes más importantes de una célula o neurona ganglionar, Figura 4, se detallan a continuación:

- Cuerpo de la célula “soma”: parte agrandada de la célula nerviosa que contiene abundante citoplasma y orgánulos celulares. Recibe información de las dendritas y envía potenciales de acción a través del axón. Es la parte fundamental para mantener en vida a la célula y soportar las dendritas y el axón.
- Cono axónico (axón hillock): sitio de unión situado entre el cuerpo de la célula y el axón. Procesa los cambios de voltaje del cuerpo de la célula y ayuda a la formación del potencial de acción.
- Segmento inicial del axón AIS (Axon Initial Segment): es el comienzo del axón y es de vital importancia ya que en esta zona es donde se genera el impulso nervioso.

- **Axón:** fibra nerviosa que transporta información desde el soma a los sitios sinápticos de otras neuronas, músculos o glándulas. Es muy pequeño en diámetro pero puede ser muy largo. Cada célula tiene solo uno. Si un axón se rompe, la parte distal degenera debido a una interrupción del citoplasma que se extiende desde el soma.  
Los axones de algunas células nerviosas van recubiertos de mielina, sustancia que envuelve y protege dichos axones, cuya función principal es aumentar la velocidad de transmisión del impulso nervioso. En el caso de los axones situados en la retina, éstos carecen de dicha mielina.
- **Dendritas:** ramas especializadas que se extienden desde el cuerpo celular de la neurona y que actúan como receptor recibiendo mensajes de otras neuronas. Produce cambios de voltaje en respuesta a diversos estímulos y ayuda a la formación del impulso nervioso.
- **Terminales del axón:** son las terminaciones bulbosas de las muchas ramas que se extienden desde el extremo del axón. Sirven como componente secretor que libera neurotransmisores en respuesta a los impulsos nerviosos.

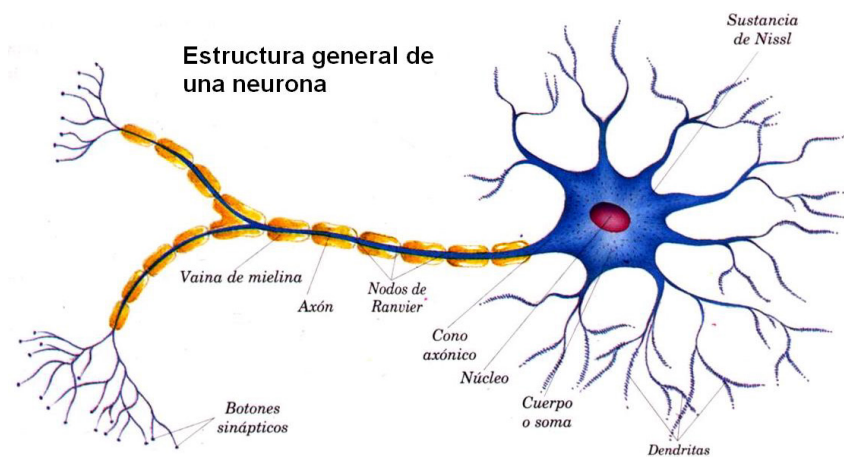


Figura 4. Estructura general de una neurona

### **3. Electroestimulación.**

La electroestimulación se define como la acción de la energía eléctrica sobre las dos clases de tejido excitable: el nervio y el músculo [33]. La aplicación de una corriente eléctrica en la zona adecuada es capaz de despolarizar la membrana de la fibra muscular o nerviosas y producir de manera artificial su excitación.

Mediante el uso de la estimulación eléctrica es posible aplicar estímulos eléctricos, a través de la piel, a un músculo o nervio con diferentes objetivos. Los equipos de electroestimulación toman la corriente eléctrica, ya sea directamente del suministro eléctrico o haciendo uso de baterías, y la transforman en una corriente de características definidas con el fin de producir determinados efectos fisiológicos en el tejido humano. Con estos equipos se generan impulsos eléctricos de similares características que los que emite el cerebro, enviándolos a los nervios o músculos que se encuentran cerca de los electrodos colocados.

En el cuerpo humano, los diversos tejidos se comportan de manera diferente al paso de la corriente eléctrica, ofreciendo menor o mayor resistencia, en función de la cantidad de agua e iones que contengan. Los tejidos con un mayor contenido en agua, como son los nervios y los músculos, son los mejores conductores de la electricidad en el cuerpo.

Existen numerosos tipos de estimulación eléctrica según la aplicación a la que se destinen, algunos de los más conocidos y usados son:

- Electroanalgesia: usada cuando se busca disminuir el dolor en una zona determinada del cuerpo. Esto es posible al estimular preferentemente los nervios periféricos bloqueando el dolor.
- Electroestimulación neuromuscular: consiste en estimular un nervio o músculo con la intención de mejorar su funcionamiento.
- Electroestimulación funcional: se aplica en patologías neurológicas donde existe daño de la neurona motora superior pero la vía motora inferior se encuentra intacta con objeto de mejorar las capacidades funcionales.
- Corriente galvánica o continua: se usa para producir efectos químicos en la zona próxima al electrodo. Se debe tener especial precaución ya que su uso puede causar quemaduras en la piel si no se administra correctamente.

- Microcorrientes: estimulan a los nervios periféricos, se usan en analgesia y en procesos de curación de diversos tejidos.

En lo que concierne a este trabajo, se presta especial atención a la electroestimulación neuronal aplicada en la retina. Se ha demostrado que la electroestimulación de baja intensidad aplicada en el ojo tiene efectos neuroprotectores sobre los fotorreceptores y las células ganglionares de la retina. La electroestimulación retinal se está convirtiendo en una terapia clave para lograr restaurar la visión en pacientes con problemas de vista causados por la degeneración de la retina.

El efecto de los estímulos eléctricos es disparar los factores neuroprotectores de las células ganglionares, preservando la integridad y la funcionalidad de la retina y el nervio óptico.

La finalidad de todas las investigaciones en este campo es proporcionar al paciente cierta visión mediante una especie de retina artificial al implantar los electrodos adecuados en una región concreta del cerebro. De esta manera, se pretende conseguir una visión artificial que recree en el paciente una visión fisiológica.

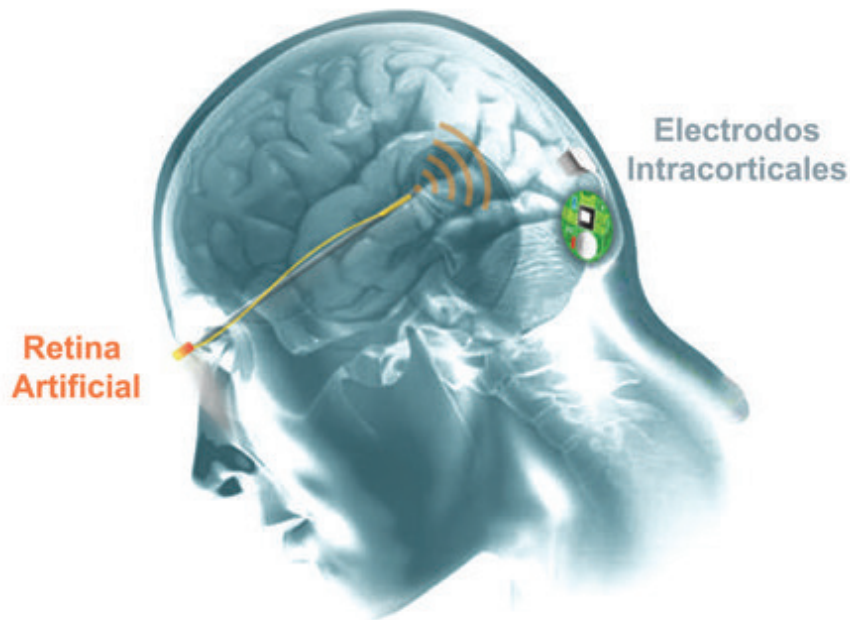


Figura 5. Propuesta de retina artificial

Sin embargo, existe una delgada línea que separa el éxito del fracaso ya que una corriente estimulante puede excitar las neuronas de la retina pero, si ésta no tienen la magnitud adecuada, también puede llevar a un mal funcionamiento de las prótesis visuales [10].

Por este motivo, es fundamental aumentar el conocimiento sobre la generación y propagación del impulso nervioso a través de las fibras nerviosas de la retina. Se puede afirmar que la estimulación eléctrica aplicada a las células ganglionares de la retina que se encuentran dañadas, pero todavía con capacidad para volver a activarse mediante excitación, es de gran importancia para la consecución de las mejoras deseadas.

#### 4. Potencial de acción.

Las neuronas se comunican mediante potenciales de acción, estas señales eléctricas son la forma básica en que la información se transmite en el cerebro.

En reposo, las células ganglionares de la retina presentan una determinada carga eléctrica en su interior que es diferente a la carga eléctrica extracelular que se encuentra en torno a los -60 mV, es decir, se encuentran hiperpolarizadas. Si la célula recibe una estimulación suficiente como para superar un umbral, se producirá un potencial de acción, esto es, un impulso nervioso que recorrerá el axón permitiendo que las vesículas sinápticas liberen a los neurotransmisores contenidos en ellas [34]. En este potencial de acción, la carga eléctrica de la neurona se elevará hasta unos 50 mV, por lo tanto, se despolarizará, ver Figura 6.

El potencial de reposo se mantiene gracias a los gradientes químicos y eléctricos, a la acción de la membrana y a las moléculas incrustadas en ella como la bomba sodio-potasio. Esta proteína integral de membrana introduce iones de potasio ( $K^+$ ) y saca iones de sodio ( $Na^+$ ) manteniendo así el potencial de reposo de la membrana. En el interior celular predomina el potasio mientras que en el exterior, el sodio y el calcio están más concentrados.

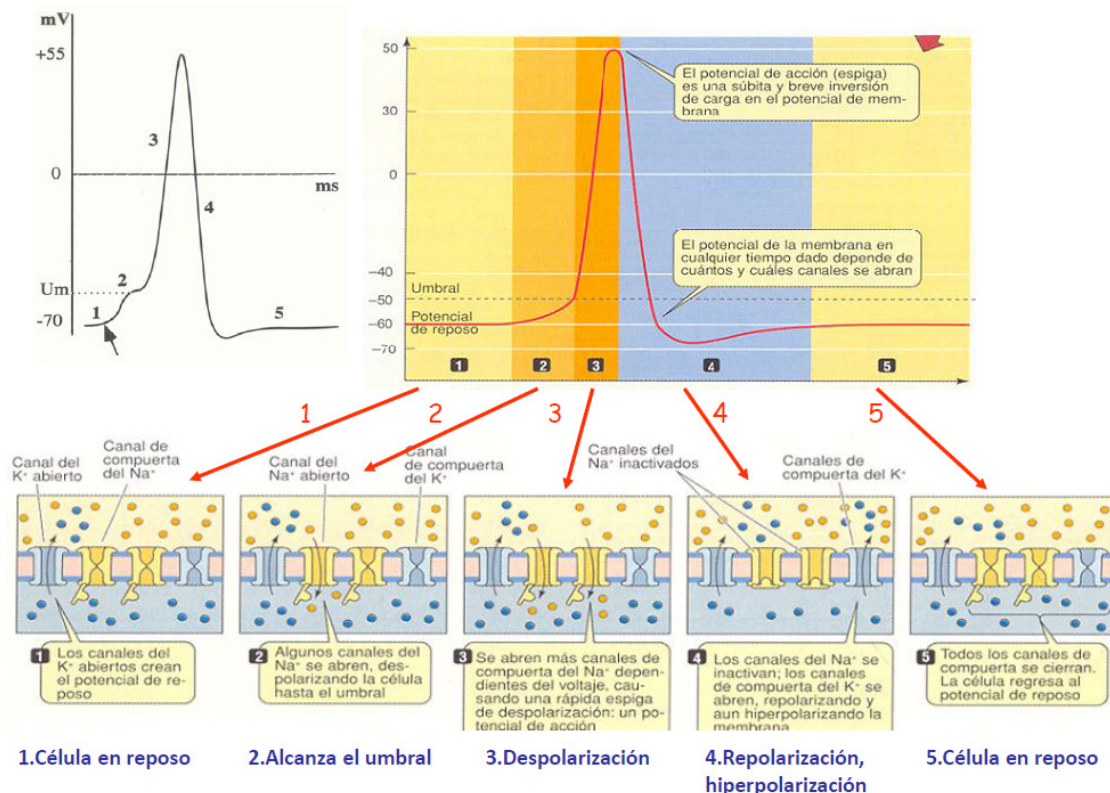


Figura 6. Fases del potencial de acción

Inicialmente, la neurona se mantiene en el potencial de reposo mientras que en el cono axónico se produce la llegada constante de cargas eléctricas hasta que se produce un cambio eléctrico suficiente. Entonces, los canales iónicos se abren y permiten el paso del sodio desde el exterior al interior celular, con lo que la célula ganglionar se carga de iones positivos, despolarizándose. En la membrana existen además canales de potasio dependientes del voltaje, que se van a abrir y van a permitir que el potasio salga al exterior reduciendo la despolarización.

En el momento de máxima despolarización, la neurona alcanza una carga eléctrica de unos 50 mV. En este instante, los canales de sodio van a comenzar a cerrarse y a inactivarse impidiendo que se produzca otro potencial de acción. Los canales de potasio todavía continúan abiertos, por lo que las cargas positivas salen de la célula y ésta se vuelve cada vez más negativa comenzando así la hiperpolarización. La bomba de sodio-potasio vuelve a funcionar y restablece el potencial de reposo en la célula ganglionar.

Cuando el impulso eléctrico llega al botón terminal del axón se produce la sinapsis, en este proceso los canales controlados por voltaje se abren dejando paso a la entrada de iones de calcio. Este calcio hace que las vesículas presinápticas se unan con la membrana del botón terminal para poder liberar los neurotransmisores a través del mecanismo de la exocitosis [35]. Una vez dichos neurotransmisores han sido liberados, llegan a los receptores que se encuentran en la membrana de la neurona postsináptica produciendo pequeñas variaciones de potencial en la membrana de esta segunda neurona.

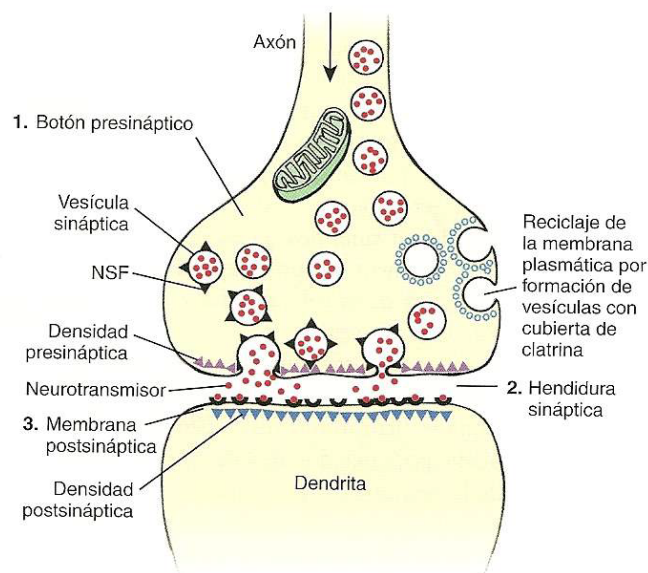


Figura 7. Diagrama de una sinapsis química axodendrítica



## 5. Modelos preliminares.

### 5.1 Modelo 3D simplificado de un axón.

La estimulación eléctrica extracelular es una técnica muy utilizada en dispositivos neuroprotésicos como marcapasos, implantes de retina, implantes cocleares, ojos biónicos o estimuladores cerebrales profundos para tratar la enfermedad de Parkinson, ya que todos ellos actúan estimulando las neuronas mediante electrodos [36]–[39]. Para mejorar el rendimiento de dichos dispositivos, es importante analizar los modelos que predicen la respuesta de las neuronas frente a la estimulación eléctrica.

Se modela en el espacio tridimensional un axón cilíndrico con una región de medio extracelular definida. Este modelo es sometido a diferentes tipos de electroestimulación que varían según las condiciones de contorno expuestas. La estimulación eléctrica puede ser longitudinal dado que la corriente, rotacionalmente simétrica, tiene una componente que fluye internamente a lo largo del axón recorriendo toda su longitud. También puede ser transversal ya que la despolarización y la hiperpolarización de la membrana resultan del flujo de corriente que pasa a través de la fibra nerviosa, es decir, perpendicularmente al eje de ésta. Se sabe que el modo longitudinal se describe mediante la ecuación del cable [40], mientras que los modos transversales siguen una ecuación diferencial ordinaria análoga a la del cable [41].

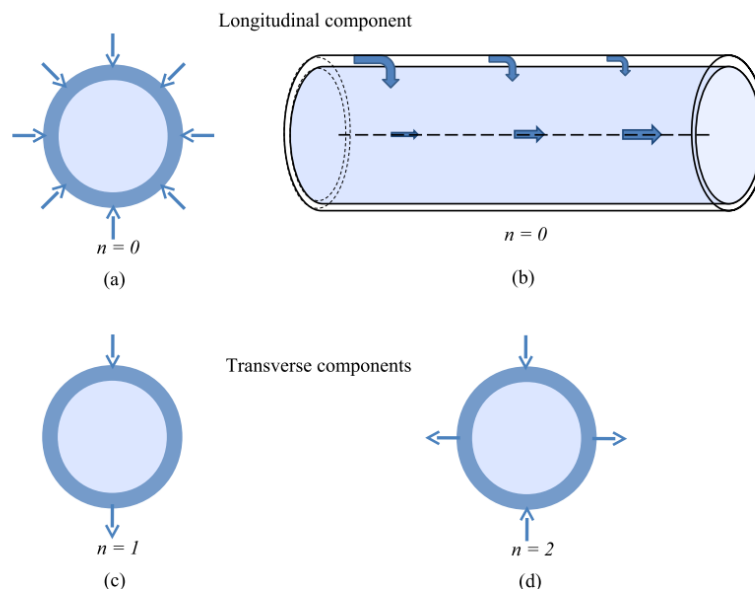


Figura 8. Modos de estimulación.  
a) y b) Modo longitudinal. c) y d) Modos transversales. [41]

Con este modelo se pretende estimar el potencial de acción que se genera en la membrana de un axón bajo estimulación extracelular.



### 5.1.1 Geometría.

Una manera simple de modelar un axón que se ha utilizado en la literatura es representarlo mediante un cilindro [42]. Por lo tanto, el medio intracelular se modela como un cilindro rodeado de una fina capa de medio extracelular, ver Figura 9. Los valores de los parámetros que definen la geometría del modelo se encuentran en Tabla 1 [6].

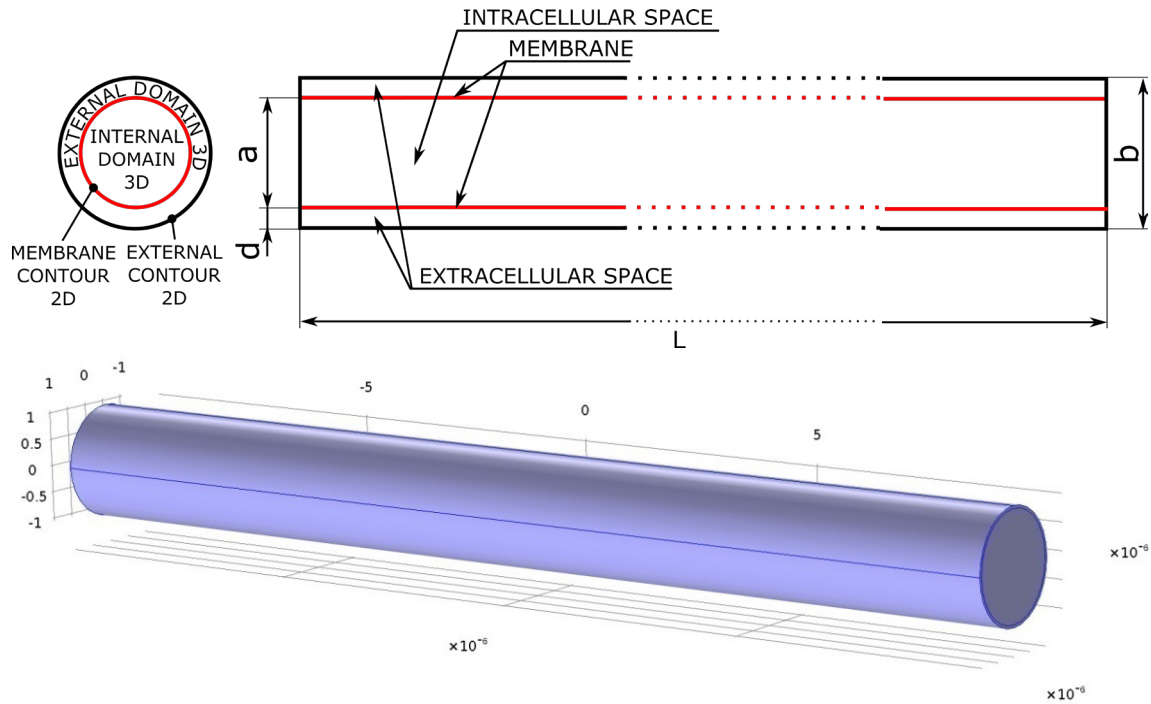


Figura 9. Modelo cilíndrico del axón, segmento de longitud 20  $\mu\text{m}$

Parámetro	Descripción	Valor
<b>a</b>	Diámetro del axón	2 $\mu\text{m}$
<b>b</b>	Diámetro externo del medio extracelular	2.1 $\mu\text{m}$
<b>d</b>	Espesor del medio extracelular	0.05 $\mu\text{m}$
<b>L</b>	Longitud del modelo	100 $\mu\text{m}$

Tabla 1. Parámetros geometría (modelo 3D)

### 5.1.2 Mallado.

Como en la mayoría de problemas eléctricos resueltos por el método de los elementos finitos, se aplica una malla tetraédrica para discretizar el espacio [43], [44]. Las discretizaciones del campo eléctrico o magnético se hacen en base a elementos triangulares en 2D y tetraédricos en 3D [45]. En todas las simulaciones realizadas se han empleado elementos tetraédricos lineales de cuatro nodos.

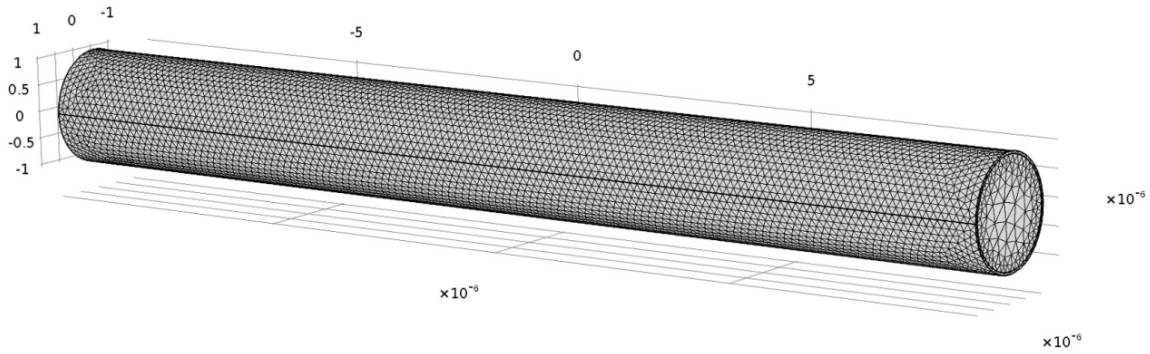


Figura 10. Malla (modelo 3D), segmento de longitud 20  $\mu\text{m}$

El tamaño mínimo del elemento de la malla se fijó a 0.15  $\mu\text{m}$  mientras que el tamaño máximo del elemento fue de 3.5  $\mu\text{m}$ . La tasa máxima de crecimiento del elemento se estableció en 1.35, el factor de curvatura se eligió en 0.3 y la resolución de regiones estrechas en 0.85.

La malla del modelo completo, cuya longitud es 100  $\mu\text{m}$ , consiste en 630929 elementos de dominio (número de tetraedros en los que se divide el volumen), 134184 elementos de contorno (número de triángulos en los que se divide el área) y 5512 elementos en aristas (número de líneas que dividen las aristas).

### 5.1.3 Material y métodos.

Las propiedades eléctricas de los materiales son las que determinan el comportamiento de éstos al pasar por ellos la corriente eléctrica. La conductividad es la propiedad que tienen los materiales para transmitir la corriente eléctrica y la resistividad, inversa de la conductividad, es la resistencia que ofrecen al paso de dicha corriente.

El modelo consta de tres materiales, los cuales se suponen conductores, homogéneos e isotrópicos. Los medios intracelular y extracelular se definen por su conductividad eléctrica  $\sigma_i$  y  $\sigma_e$ , respectivamente. Mientras que la membrana del axón se modela como un circuito RC en paralelo con resistencia  $R_M$  y capacitancia  $C_M$  como se muestra en Figura 11.

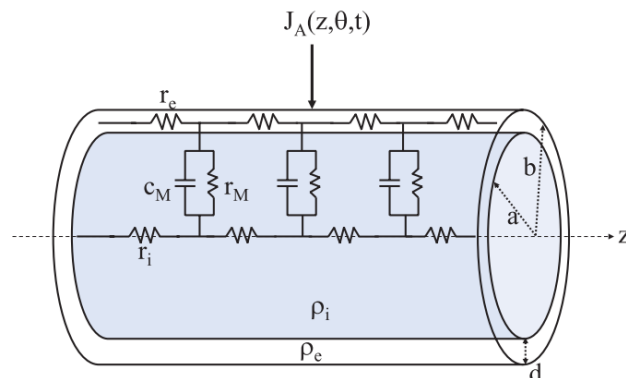


Figura 11. Modelo eléctrico del axón [41]

Parámetro	Descripción	Valor
$\rho_i$	Resistividad intracelular	1 $\Omega\text{m}$
$\rho_e$	Resistividad extracelular	1 $\Omega\text{m}$
$\sigma_i$	Conductividad intracelular	1 S/m
$\sigma_e$	Conductividad extracelular	1 S/m
$\epsilon_i$	Permitividad relativa intracelular	1
$\epsilon_e$	Permitividad relativa extracelular	1
$R_m$	Resistencia membrana	0.1 $\Omega\text{m}^2$
$C_m$	Capacitancia membrana	0.01 F/m <sup>2</sup>

Tabla 2. Parámetros materiales (primer modelo preliminar)

El potencial eléctrico que recorre la membrana del axón en cada punto está definido por:

$$V_m = V_i - V_e \quad (1)$$

$V_m$ , potencial eléctrico en la membrana [V].

$V_i$ , potencial eléctrico en el medio intracelular [V].

$V_e$ , potencial eléctrico en el medio extracelular en [V].

Además, la ecuación diferencial para calcular la distribución del potencial dependiente del tiempo en ambos medios se basa en una simplificación de las ecuaciones de Maxwell mediante el uso de la continuidad y las relaciones constitutivas. La ecuación de continuidad que debe cumplirse es:

$$\nabla \cdot \left[ \mathbf{J} + \frac{\partial \mathbf{D}}{\partial t} \right] = \nabla \cdot \left[ \sigma \mathbf{E} + \frac{\partial (\epsilon \mathbf{E})}{\partial t} \right] = \nabla \cdot (\sigma \nabla V) + \nabla \cdot \epsilon \frac{\partial (\nabla V)}{\partial t} = 0 \quad (2)$$

$\mathbf{J}$ , vector densidad de corriente [A/m<sup>2</sup>].

$\mathbf{D}$ , vector densidad de flujo eléctrico [C/m<sup>2</sup>].

$\mathbf{E} = -\nabla V$ , vector campo eléctrico [V/m].

$V$ , potencial en el medio [V].

$\sigma$ , matriz de conductividad eléctrica del medio [S/m].

$\epsilon$ , matriz de permitividad relativa del medio.

Y el comportamiento de dicha membrana se encuentra modelado por el circuito RC que relaciona la densidad de corriente que fluye a través de la membrana  $J_m$  con el potencial de membrana  $V_m$ :

$$J_m = C_m \frac{dV_m}{dt} + \frac{V_m}{R_m} \quad (3)$$

$J_m$ , densidad de corriente en la membrana en [A/m<sup>2</sup>].

$V_m$ , potencial eléctrico en la membrana [V].

$C_m$ , capacitancia en la membrana [F/m<sup>2</sup>].

$R_m$ , resistencia en la membrana [V].

Las ecuaciones que rigen el potencial de acción que experimenta el axón, teniendo como condiciones de contorno una densidad de corriente o una tensión, se dedujeron en [6], [41] y se detallan a continuación. Gracias a la aplicación de una densidad de corriente o un potencial adecuado, se logra estimular lo suficiente el modelo y se puede observar la respuesta de éste frente a electroestimulación. Por lo tanto, para la condición de contorno correspondiente a la electroestimulación se presentan dos casos de estudio:

- Densidad de corriente: se aplica la electroestimulación mediante una densidad de corriente dada por la siguiente función:

$$J_A = J(n_0) \cdot g(z) \cdot \cos(n_0 \theta) \cdot \cos(\omega_0 t) \quad (4)$$

$J_A$ , densidad de corriente en el exterior del medio extracelular [ $A/m^2$ ].

$n_0$ , número que representa el modo de estimulación.

$J(n_0)$ , constante dependiente del modo de estimulación [ $A/m$ ].

$g(z)$ , pulso gaussiano con media 0 y desviación estándar  $\sigma$  [ $1/m$ ].

$\theta$ , componente acimutal en coordenadas cilíndricas [ $rad$ ].

$\omega_0$ , frecuencia angular de estimulación con valor 0 [ $rad/s$ ].

- Estimulación longitudinal ( $n_0 = 0$ ):  $J_{(0)} = 20 \mu A/m$  y  $\sigma_{(0)} = 1 \mu m$ .

$$J_A = 0.00001 \cdot g(z) \quad (5)$$

- Estimulación transversal ( $n_0 = 1$ ):  $J_{(1)} = 5000 \mu A/m$  y  $\sigma_{(1)} = 10 \mu m$ .

$$J_A = 0.005 \cdot g(z) \cdot \cos \theta \quad (6)$$

- Estimulación transversal ( $n_0 = 2$ ):  $J_{(2)} = 5000 \mu A/m$  y  $\sigma_{(2)} = 10 \mu m$ .

$$J_A = 0.005 \cdot g(z) \cdot \cos(2\theta) \quad (7)$$

- Potencial eléctrico: en este caso la estimulación se produce gracias a una diferencia de potencial:

$$V_A = V(n_0) \cdot g(z) \cdot \cos(n_0 \theta) \cdot \cos(\omega_0 t) \quad (8)$$

$V_A$ , potencial en el exterior del medio extracelular [ $V$ ].

$V(n_0)$ , constante dependiente del modo de estimulación [ $Vm$ ].

- Estimulación longitudinal ( $n_0 = 0$ ):  $V_{(0)} = 20 nVm$  y  $\sigma_{(0)} = 1 \mu m$ .

$$V_A = 20 \cdot 10^{-9} \cdot g(z) \quad (9)$$

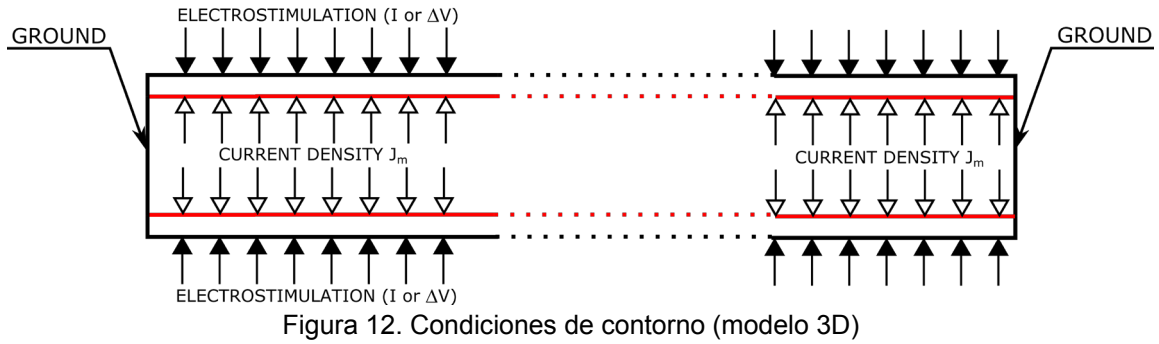
- Estimulación transversal ( $n_0 = 1$ ):  $V_{(1)} = 20 \text{ nVm}$  y  $\sigma_{(1)} = 1 \text{ } \mu\text{m}$ .

$$V_A = 20 \cdot 10^{-9} \cdot g(z) \cdot \cos \theta \quad (10)$$

- Estimulación transversal ( $n_0 = 2$ ):  $V_{(2)} = 20 \text{ nVm}$  y  $\sigma_{(2)} = 1 \text{ } \mu\text{m}$ .

$$V_A = 20 \cdot 10^{-9} \cdot g(z) \cdot \cos(2\theta) \quad (11)$$

La simulación realizada mediante el software de análisis con elementos finitos *COMSOL* consiste en dos módulos de corriente eléctrica,  $V_i$  para el medio intracelular y  $V_e$  para el extracelular, cuyo comportamiento está definido por (2). La superficie compartida por ambos medios representa la membrana por donde el potencial eléctrico recorre todo el axón.



En la membrana se aplica la densidad de corriente definida por la ecuación (3), mientras que en la superficie externa del medio extracelular se aplica la condición de contorno, según el modo de estimulación, dada por la ecuación (4) ó (8). Además, ambos extremos del cilindro se conectan a tierra dándole un potencial nulo.

#### 5.1.4 Resultados.

En este apartado se comprueba la validez del modelo comparando los resultados numéricos obtenidos en *COMSOL* con las soluciones analíticas dadas por [6], [41].

Se muestran los resultados aplicando en la condición de contorno correspondiente al método de electroestimulación tanto densidad de corriente como potencial eléctrico. Para ambos casos, se diferencia entre estimulación longitudinal y transversal.

- Caso 1: densidad de corriente como condición de contorno:

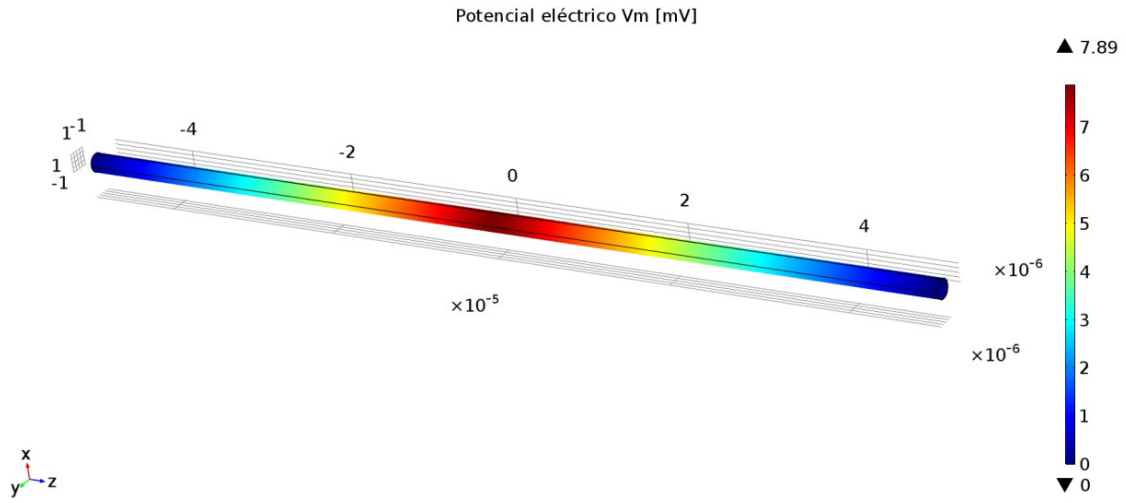


Figura 13. Caso 1: potencial de membrana  $V_m$  [mV] con estimulación longitudinal  $n_0 = 0$

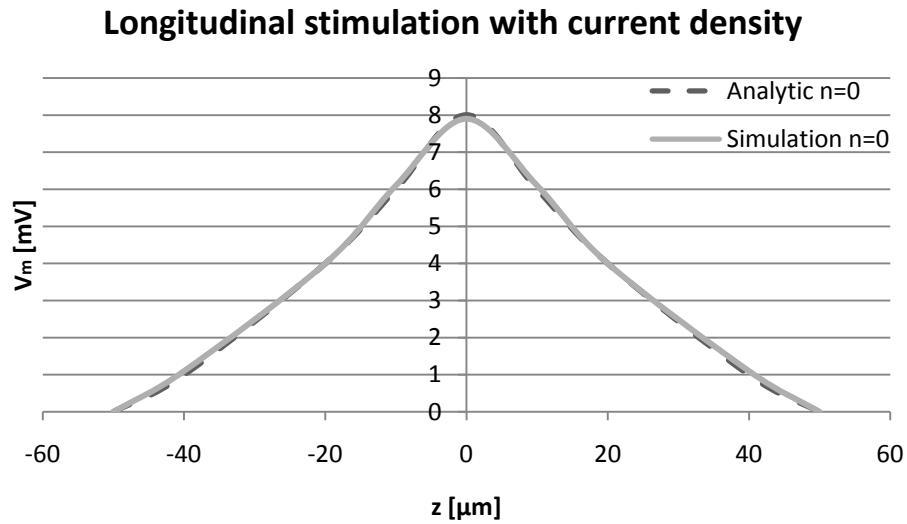


Figura 14. Caso 1: comparación resultados para estimulación longitudinal  $n_0 = 0$

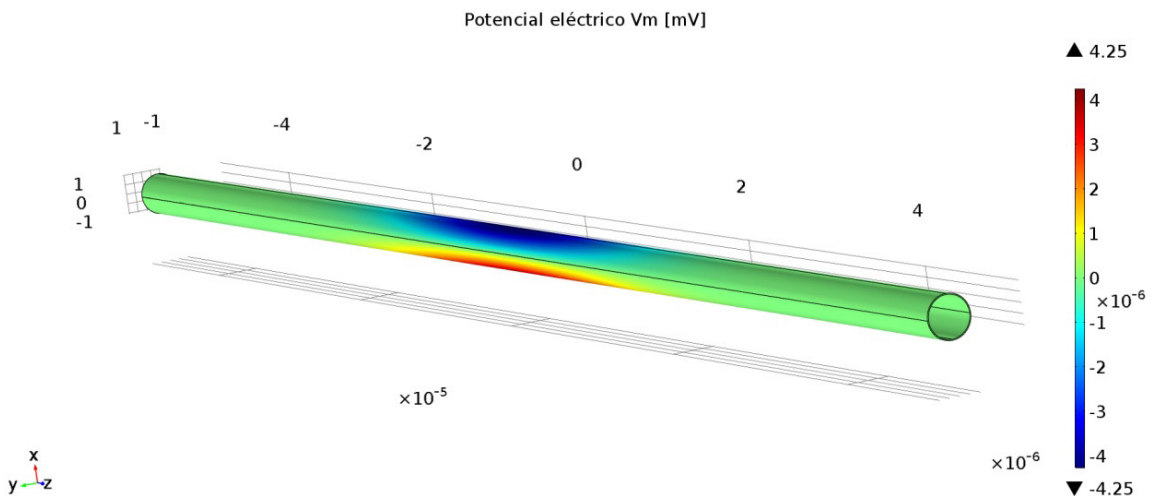


Figura 15. Caso 1: potencial de membrana  $V_m$  [mV] con estimulación transversal  $n_0 = 1$

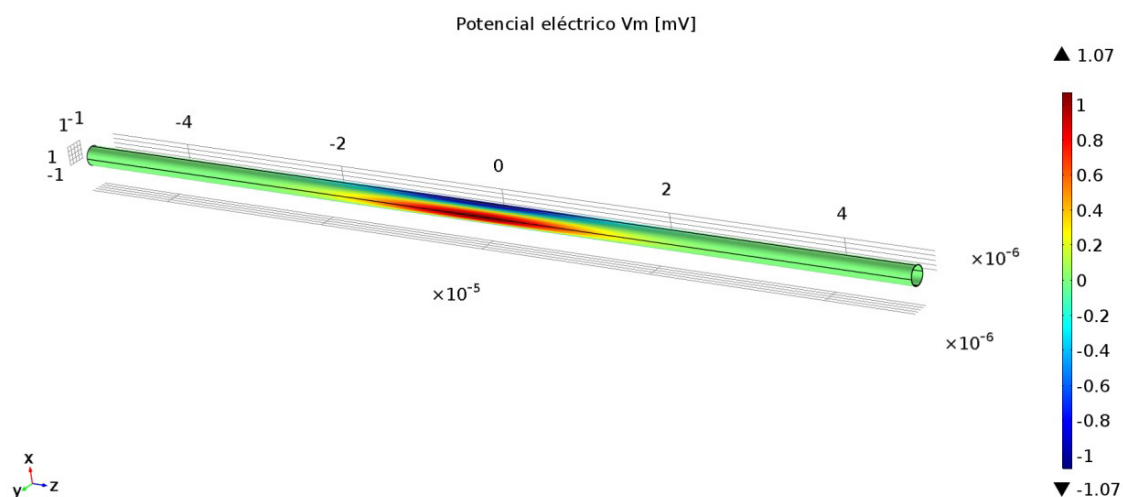


Figura 16. Caso 1: potencial de membrana  $V_m$  [mV] con estimulación transversal  $n_0 = 2$

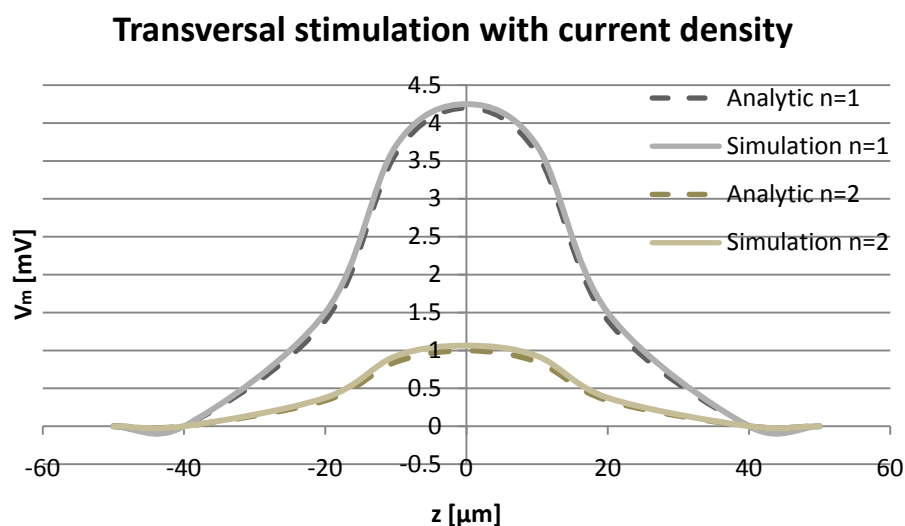


Figura 17. Caso 1: comparación resultados para estimulación transversal  $n_0 = 1$  y  $n_0 = 2$

- Caso 2: potencial eléctrico como condición de contorno:

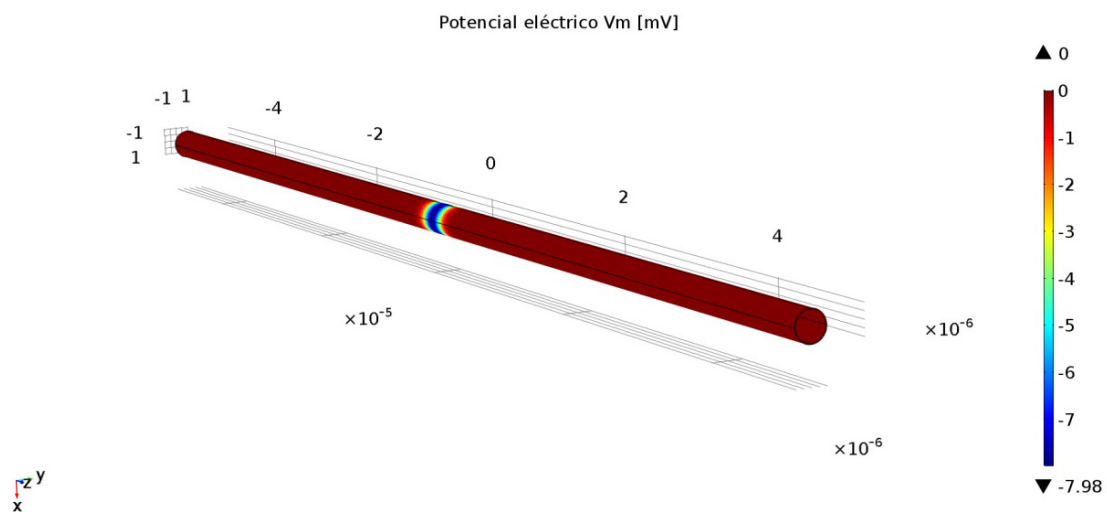


Figura 18. Caso 2: potencial de membrana  $V_m$  [mV] con estimulación longitudinal  $n_0 = 0$

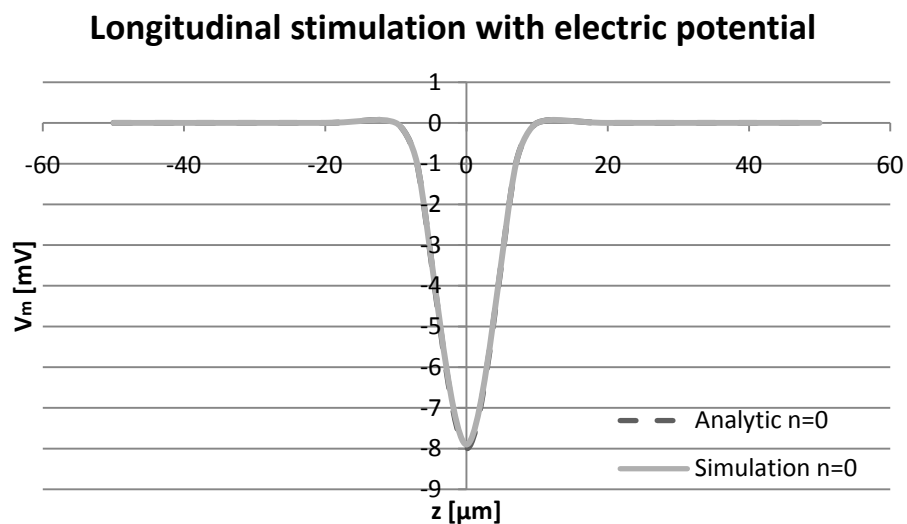


Figura 19. Caso 2: comparación resultados para estimulación longitudinal  $n_0 = 0$

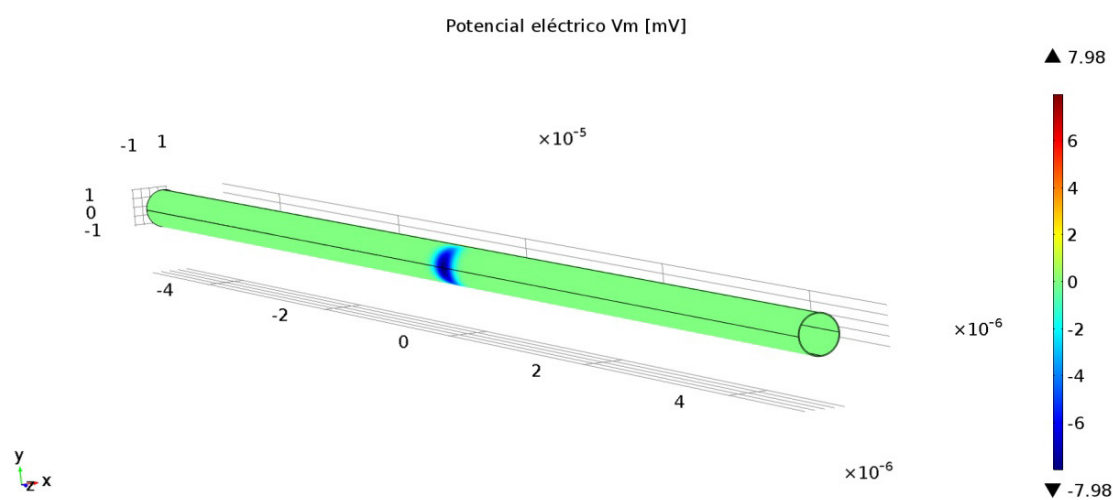


Figura 20. Caso 2: potencial de membrana  $V_m$  [mV] con estimulación transversal  $n_0 = 1$

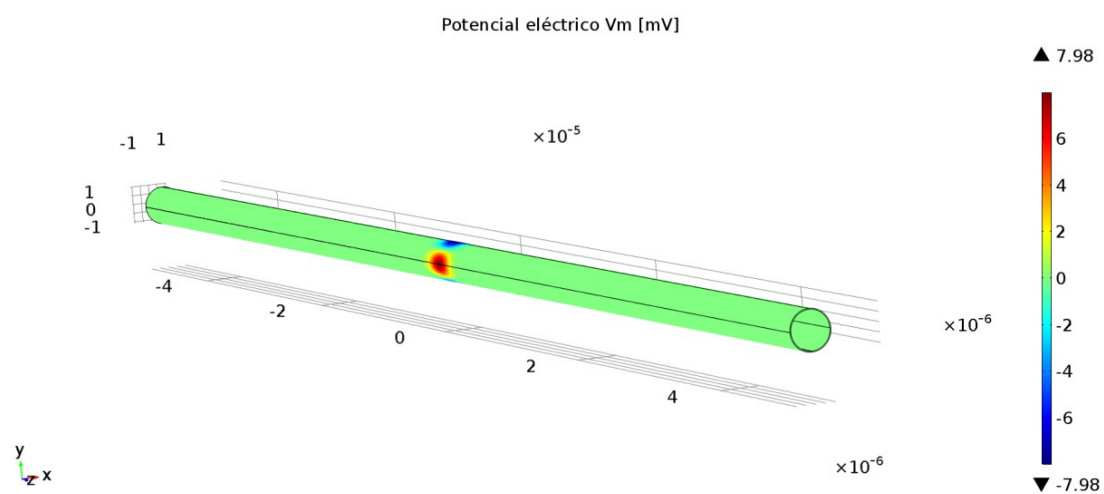


Figura 21. Caso 2: potencial de membrana  $V_m$  [mV] con estimulación transversal  $n_0 = 2$



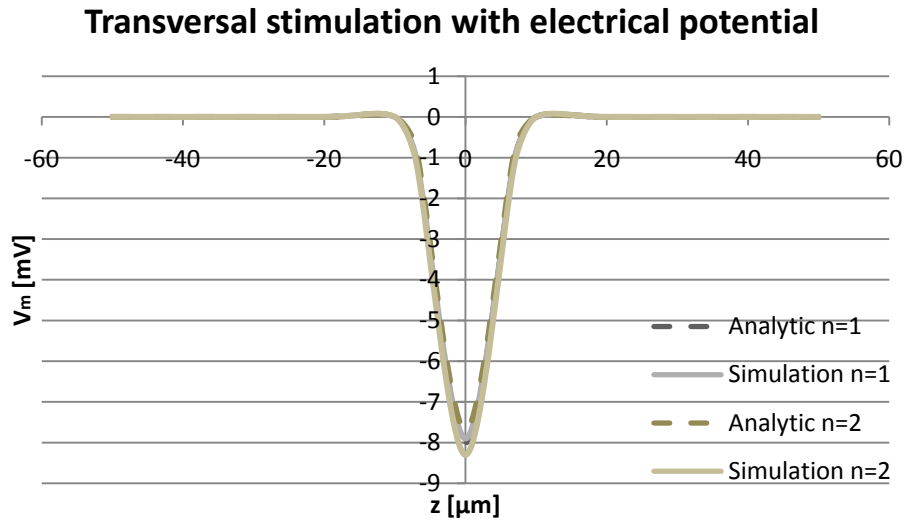


Figura 22. Caso 2: comparación resultados para estimulación transversal  $n_0 = 1$  y  $n_0 = 2$

Mediante el uso del método de los elementos finitos para simular la estimulación eléctrica extracelular en el espacio tridimensional, se consigue respaldar numéricamente la validez de las soluciones analíticas. A la vista de los resultados numéricos obtenidos en las simulaciones y las soluciones analíticas que se muestran en [6], se puede concluir que los resultados obtenidos en el modelo verifican las expresiones analíticas para los distintos tipos de electroestimulación.

Los resultados analíticos y numéricos expuestos proporcionan una base para continuar comparando diversos modos de estimulación eléctrica una vez establecidas las condiciones de contorno que estimulan el modelo, bien sean como densidad de corriente o como potencial eléctrico. Esto puede emplearse para determinar cuáles son los modos de electroestimulación que contribuyen significativamente a la propagación del potencial de membrana a lo largo de la fibra nerviosa.

Con todo lo presentado en este capítulo, se demuestra que se puede emplear un modelo basado en los elementos finitos para predecir el potencial de membrana que se genera en un axón bajo unas condiciones de electroestimulación externa determinadas.

## 5.2 Modelo axisimétrico de un axón.

Este modelo pretende simular el potencial de acción sobre un segmento de axón a través de las ecuaciones de Hodgkin-Huxley [3] acopladas con ecuaciones de Maxwell para campos electromagnéticos. Las ecuaciones diferenciales no lineales que describen el comportamiento de la membrana del axón se combinan con la solución de los elementos finitos en un procedimiento numérico que realiza *COMSOL*.

Esta simulación se usa para evaluar la respuesta dinámica del potencial de acción a lo largo de axón cuando se excita por estímulos basados en una diferencia de potencial. Primero se calcula la solución en reposo para obtener el estado inicial y, a continuación, se reproduce la propagación del potencial de membrana a lo largo del segmento en estudio.

### 5.2.1 Geometría.

En la Figura 23 se representa de manera esquemática la estructura simplificada del axón objeto de estudio y se observa la simetría axial que presenta.

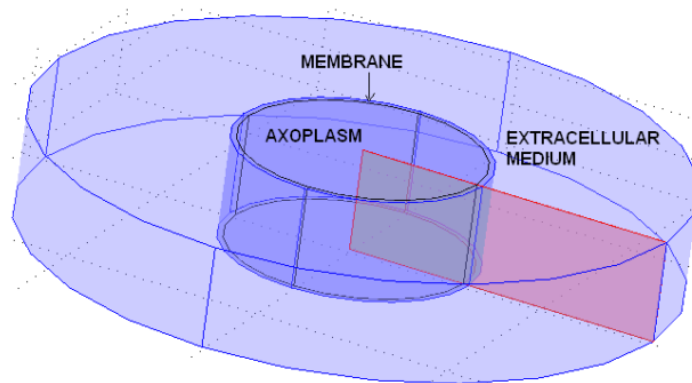


Figura 23. Estructura simplificada de un axón [4]

Por lo tanto, podemos realizar un modelo axisimétrico mediante dos rectángulos aproximando la membrana como una capa delgada representada por el contorno común a ambos rectángulos. Se considera que la longitud del segmento no sea muy elevada con objeto de disminuir el coste computacional de cálculo.

Parámetro	Descripción	Valor
<b>a</b>	Diámetro del axón	1 $\mu\text{m}$
<b>b</b>	Diámetro externo del medio extracelular	1.1 $\mu\text{m}$
<b>d</b>	Espesor del medio extracelular	0.05 $\mu\text{m}$
<b>L</b>	Longitud del modelo	5 $\mu\text{m}$

Tabla 3. Parámetros geometría (modelo axisimétrico)

Para simplificar la malla de elementos finitos, reducir el tiempo de cálculo y la solicitud de memoria, es de gran utilidad modelar la membrana como una capa delgada. De esta manera, se elimina la necesidad de crear un dominio delgado que represente dicha membrana sustituyéndolo por una superficie comprendida entre el dominio interno y el externo.

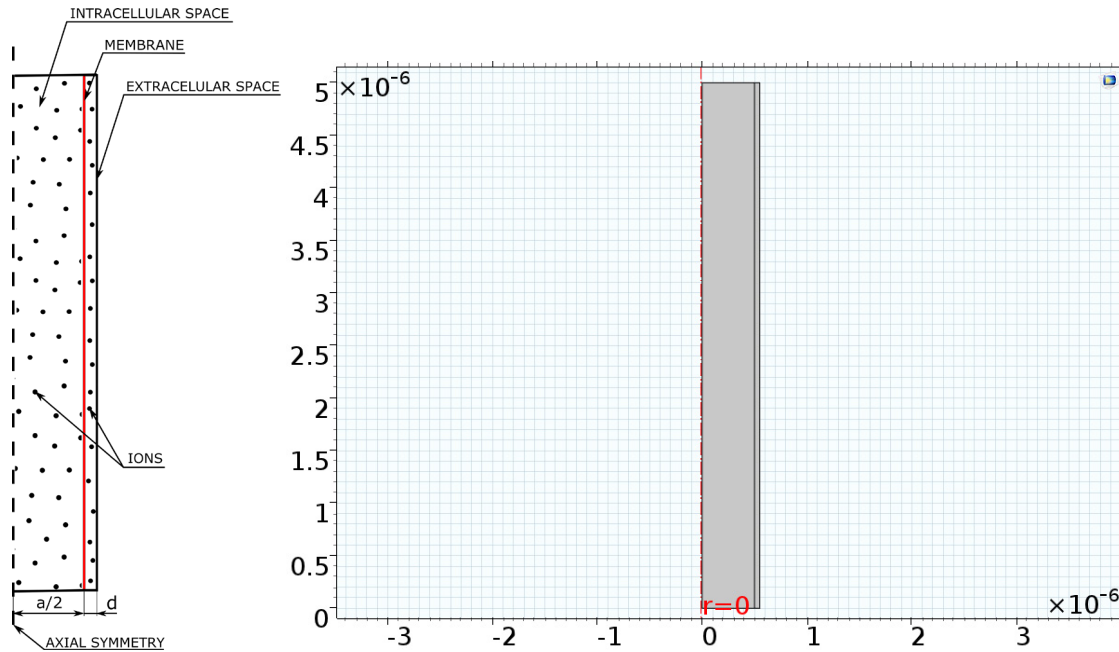


Figura 24. Modelo axisimétrico del axón, segmento de longitud  $5 \mu\text{m}$

### 5.2.2 Mallado.

Utilizando el método de los elementos finitos, el primer paso es representar con precisión el dominio físico del problema mediante un conjunto de elementos finitos. Por lo tanto, es necesario realizar una buena malla sobre el dominio para disminuir al mínimo el error de discretización.

Hay ciertas ventajas en el uso de elementos triangulares en comparación con los elementos cuadrados (como la mejor adaptación a geometrías complejas, entre otras) que se vuelven más importantes si se resuelven problemas electromagnéticos [46].

Para este modelo, el tamaño mínimo del elemento se fijó a  $0.5 \text{ nm}$  y el tamaño máximo  $0.1 \mu\text{m}$ . La tasa máxima de crecimiento del elemento se estableció en 1.35, el factor de curvatura se eligió en 0.3 y la resolución de regiones estrechas en 0.85.

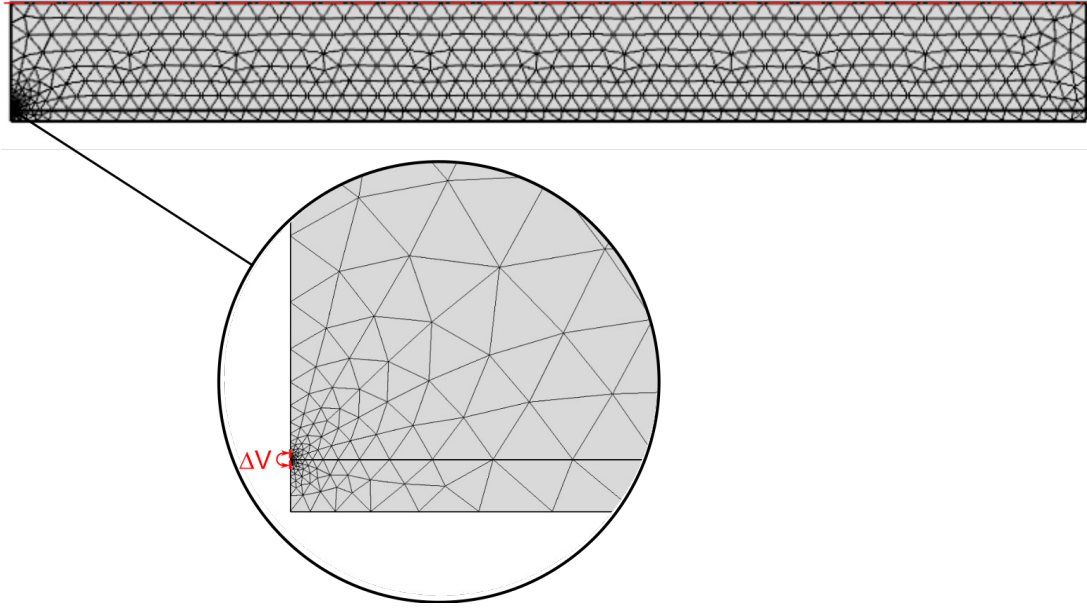


Figura 25. Malla (modelo axisimétrico).  
Detalle del mallado en los contornos de aplicación del  $\Delta V$

La malla completa está formada por 1104 elementos de dominio (número de triángulos en los que se divide el área) y 217 elementos de contorno (número de líneas que dividen las aristas).

### 5.2.3 Material y métodos.

Los materiales que describen el comportamiento de los medios intracelular y extracelular se consideran materiales dieléctricos lineales, homogéneos e isotrópicos, definidos por la conductividad eléctrica  $\sigma_i$  y  $\sigma_e$ , respectivamente. Mientras que la membrana posee una conductividad no lineal equivalente definida por (12) en función de las conductancias de sodio, potasio y fuga para aproximar el comportamiento no lineal del medio con respecto al campo eléctrico impuesto según el modelo de membrana de Hodgkin-Huxley [3]. La membrana, de nuevo, se modela como un circuito RC en paralelo con conductancia  $G_m$  y capacitancia  $C_m$  como se muestra en Figura 26.

$$\sigma_m = G_m \cdot e_m \quad (12)$$

$\sigma_m$ , conductividad membrana [S/m].

$G_m$ , conductancia membrana por unidad de área [S/m<sup>2</sup>].

$e_m$ , espesor membrana [m].

$$G_m = G_{Na} + G_K + G_f \quad (13)$$

$G_{Na}$ , conductancia canal sodio por unidad de área [S/m<sup>2</sup>].

$G_K$ , conductancia canal potasio por unidad de área [S/m<sup>2</sup>].

$G_f$ , conductancia canal fuga por unidad de área [S/m<sup>2</sup>].

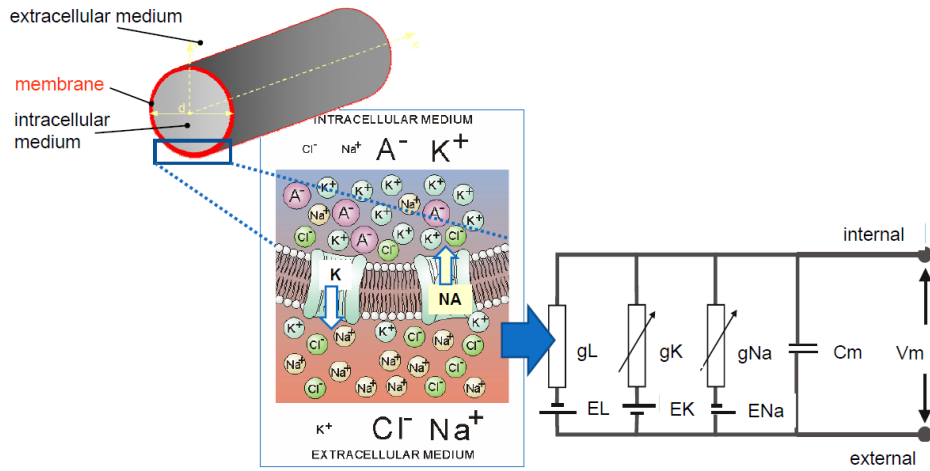


Figura 26. Modelo eléctrico de la membrana

Parámetro	Descripción	Valor
$\sigma_i$	Conductividad intracelular	0.5 S/m
$\sigma_e$	Conductividad extracelular	1 S/m
$\epsilon_i$	Permitividad relativa intracelular	80
$\epsilon_e$	Permitividad relativa extracelular	80
$e_m$	Espesor membrana	5 nm
$C_m$	Capacitancia membrana	0.01 F/m <sup>2</sup>

Tabla 4. Parámetros materiales (segundo modelo preliminar)

Si empleamos las propiedades eléctricas reales del medio intracelular y extracelular en nuestras simulaciones, la visualización de la propagación del impulso eléctrico sería complicada ya que éste fenómeno es instantáneo. Para que el potencial de acción sea visible en el modelo, se han dividido dichas constantes eléctricas por el factor adecuado  $10^6$  [4].

Las variables de activación  $m$ ,  $n$  y  $h$ , definen las conductancias de los canales iónicos, éstas satisfacen una ecuación diferencial ordinaria de primer orden:

$$\frac{dx}{dt} = \alpha_x \cdot (1 - x) - \beta_x \cdot x \quad (14)$$

$x$ , variable de activación adimensional ( $m$ ,  $n$ ,  $h$ ) con valores entre 0 y 1.

$\alpha_x$ , ratio de apertura en función del potencial de membrana [1/s].

$\beta_x$ , ratio de cierre en función del potencial de membrana [1/s].

Y el valor inicial de estas variables de activación viene dado por:

$$x_0 = \frac{\alpha_{x0}}{\alpha_{x0} + \beta_{x0}} \quad (15)$$

$x_0$ , valor inicial de la variable de activación.

$\alpha_{x0}$ , ratio de apertura calculado con el potencial de membrana en reposo.

$\beta_{x0}$ , ratio de cierre calculado con el potencial de membrana en reposo.

La ecuación de densidad de corriente en la membrana, definida por Hodgkin-Huxley [3], se puede dividir en una corriente de capacidad y una corriente iónica. Por lo tanto:

$$J_m = C_m \frac{dV_m}{dt} + J_{ion} \quad (16)$$

$J_m$ , densidad de corriente en la membrana en  $[A/m^2]$ .

$V_m$ , potencial eléctrico en la membrana  $[V]$ .

$C_m$ , capacitancia en la membrana  $[F/m^2]$ .

$J_{ion}$ , densidad de corriente iónica en  $[A/m^2]$ .

La corriente iónica es una subdivisión adicional de la corriente de membrana que se puede hacer dividiendo ésta en componentes transportados por iones de sodio, iones de potasio y otros iones:

$$J_{ion} = I_{Na} + I_K + I_f = G_{Na} \cdot (V_m - E_{Na}) + G_K \cdot (V_m - E_K) + G_f \cdot (V_m - E_f) \quad (17)$$

$E_{Na}$ , potencial de equilibrio para iones de sodio  $[V]$ .

$E_K$ , potencial de equilibrio para iones potasio  $[V]$ .

$E_f$ , potencial de equilibrio para otros iones  $[V]$ .

La formulación detallada de las corrientes iónicas, las conductancias y los valores de los parámetros cinéticos de cada ratio para las variables de activación se pueden encontrar en Tabla 5 y Tabla 6. Todos los valores han sido establecidos en los diferentes estudios consultados en la literatura [3].

Conductancia de membrana máxima $[S/m^2]$	
Canal	Axon
$\bar{g}_{Na}$	1200
$\bar{g}_K$	360
$\bar{g}_f$	3

Tabla 5. Canales iónicos de las células ganglionares de la retina [4]

Canal	
$I_{Na}$	$I_{Na} = \bar{g}_{Na} m^3 h (V_m - E_{Na}) = 1200 m^3 h (V_m - 0.055)$ $\alpha_m = 10^3 (2.5 - 0.1V) / (e^{(2.5-0.1V)} - 1)$ $\alpha_h = 10^3 \frac{0.07}{e^{0.05V}}$ $\beta_m = 10^3 \frac{4}{e^{V/18}}$ $\beta_h = 10^3 \frac{1}{e^{(3-0.1V)} + 1}$
$I_K$	$I_K = \bar{g}_K n^4 (V_m - E_K) = 360 n^4 (V_m + 0.072)$ $\alpha_n = 10^3 (0.1 - 0.01V) / (e^{(1-0.1V)} - 1)$ $\beta_n = 10^3 \frac{0.125}{e^{0.0125V}}$
$I_f$	$I_f = \bar{g}_f (V_m - E_f) = 3(V_m + 0.049387)$
En las expresiones $\alpha$ y $\beta$ : $V = V_m - V_{m0} = V_m + 60$ $[mV]$	

Tabla 6. Formulación optimizada de las corrientes iónicas

Este modelo de potencial de membrana ha sido implementado en *COMSOL Multiphysics* con la geometría y las ecuaciones descritas anteriormente. El potencial de acción, ecuación (1), sigue estando definido por dos corrientes eléctricas del módulo AC/DC,  $V_i$  para el medio intracelular con valor inicial -60 mV y  $V_e$  para el extracelular con valor inicial 0 mV.

Las ecuaciones diferenciales ordinarias de contorno (14) que representan las variables de activación han sido introducidas con los valores iniciales obtenidos:  $m_0 = 0.05$ ,  $h_0 = 0.6$  y  $n_0 = 0.32$ . Para implementar la ecuación diferencial (16) se ha utilizado la formulación débil de la condición de contorno. De esta manera, el sistema de ecuaciones Hodgkin-Huxley solo se encuentra asociado al contorno de la membrana.

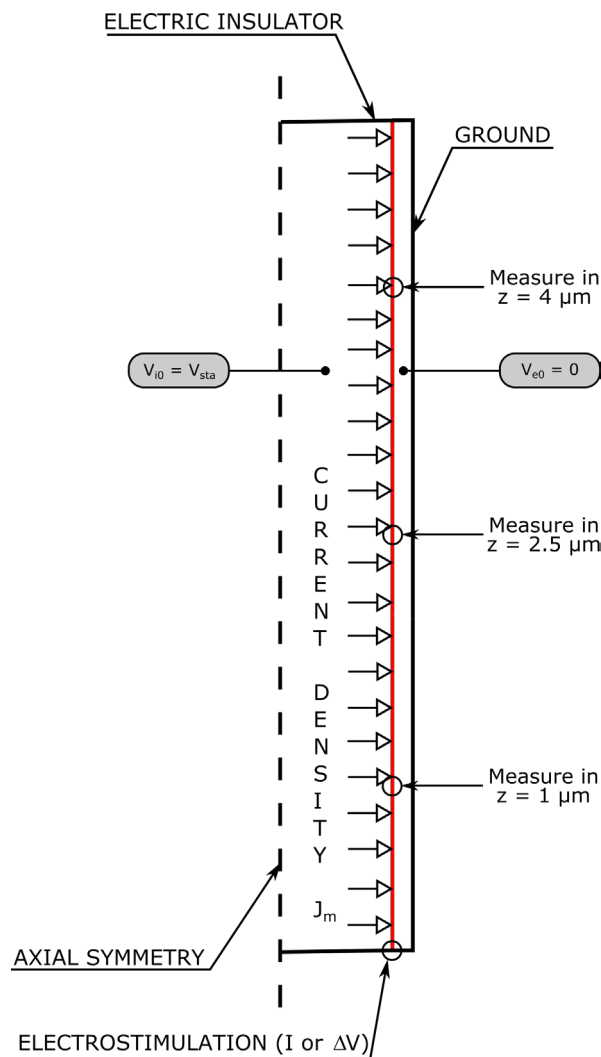


Figura 27. Condiciones de contorno (modelo axisimétrico)

Tanto en el dominio intracelular como en el extracelular, se define  $J_m$  en el contorno de la membrana y aislamiento eléctrico en los extremos que delimitan la longitud del axón. Y solamente en el medio extracelular, se fija el contorno más externo a tierra.

Como condición de contorno de estimulación para que se propague el potencial de acción, se aplica una densidad de corriente adecuada en el contorno de la membrana en la posición  $z = 0$ . También existe la posibilidad de reproducir la propagación del estímulo nervioso tras haber alcanzado las condiciones de reposo, según la configuración experimental de Hodgkin-Huxley, mediante una diferencia de potencial que supere el umbral de excitación natural en la sección transversal de la membrana correspondiente, de nuevo, a  $z = 0$ .

En la situación de equilibrio, siempre hay una diferencia de potencial entre la parte interna y externa de la membrana que suele corresponderse con -60 mV del potencial de reposo. Cuando el potencial de membrana de una célula ganglionar se despolariza más allá de un determinado rango, la célula genera un potencial de acción.

El potencial de membrana se propaga a lo largo del segmento de axón definido en la geometría gracias a los mecanismos fisiológicos de las fibras amielínicas definidos con las ecuaciones descritas anteriormente. Con el estímulo se produce un potencial de acción en la zona activa, esto implica que el lado intracelular de la membrana se carga positivamente respecto al extracelular. La no homogeneidad de la distribución de carga, induce gradientes longitudinales de potencial que generan corriente eléctricas locales tanto en el medio intracelular como en el extracelular, produciendo la propagación del potencial de membrana.

#### **5.2.4 Resultados.**

Para representar gráficamente los resultados obtenidos de la propagación del impulso eléctrico, se han colocado tres sondas en el contorno de la membrana. Una sonda permite supervisar el desarrollo de un parámetro de valor real o complejo a partir de un estudio dependiente del tiempo. Por lo tanto, dichas sondas han sido configuradas para captar los valores de  $V_m$  durante todo el tiempo que dura la simulación. Las tres sondas se encuentran situadas a 1  $\mu\text{m}$ , 2.5  $\mu\text{m}$  y 4  $\mu\text{m}$  del extremo inferior del segmento del axón como se muestra en la Figura 27.

Se realizan varias simulaciones en el modelo propuesto aplicando en la condición de contorno, correspondiente a la electroestimulación aplicada, tanto densidad de corriente como diferencia de potencial.

- Caso 1: densidad de corriente como condición de contorno.

La primera simulación se realiza con una densidad de corriente de 1 nA/m aplicada durante 10 ms. Vemos como este estímulo no es suficiente para



provocar la activación del potencial de acción y la membrana permanece en reposo.

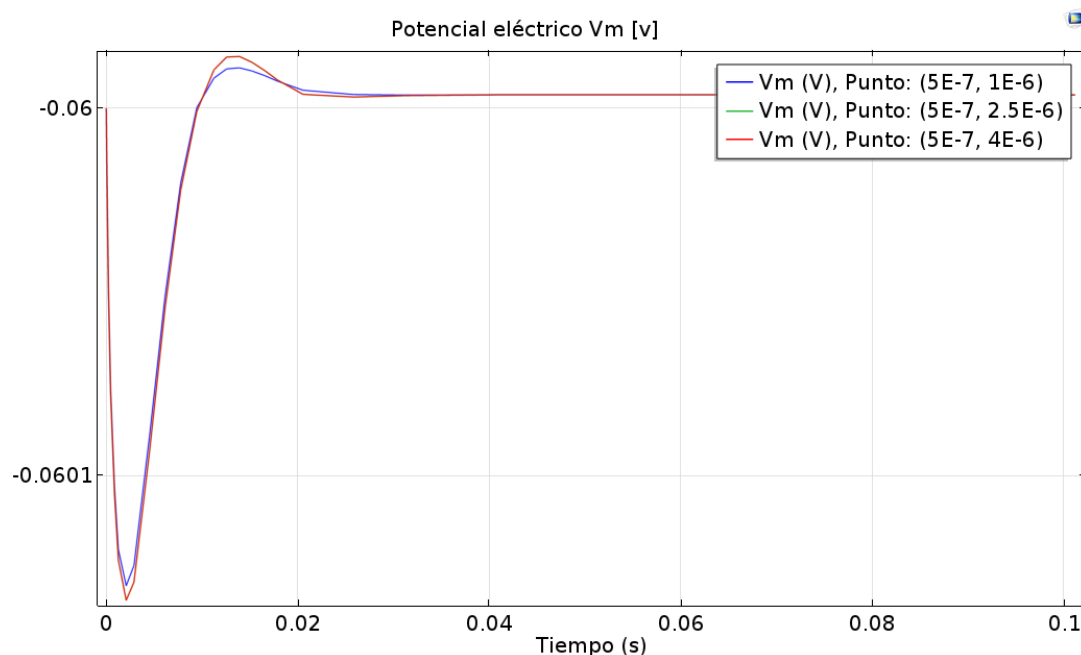


Figura 28. Caso 1: potencial de membrana  $V_m$  [V] con estímulo 1 nA/m

Aumentamos la estimulación a 10 nA/m y se observa un potencial de acción que recorre el axón con los parámetros, tiempo de subida y amplitud, esperados.

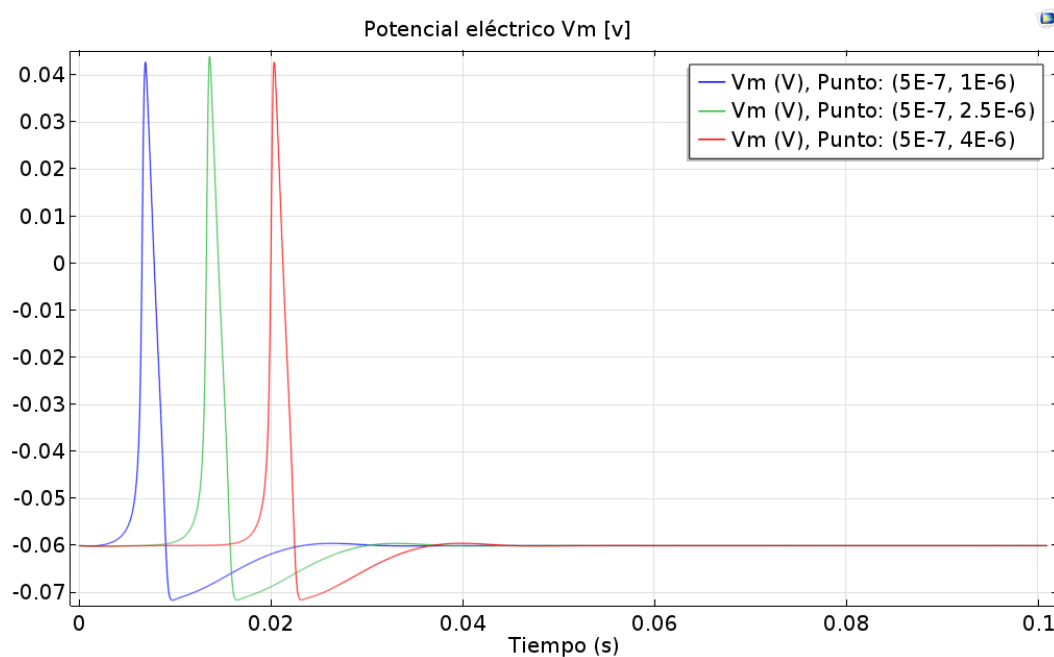


Figura 29. Caso 1: potencial de membrana  $V_m$  [V] con estímulo 10 nA/m

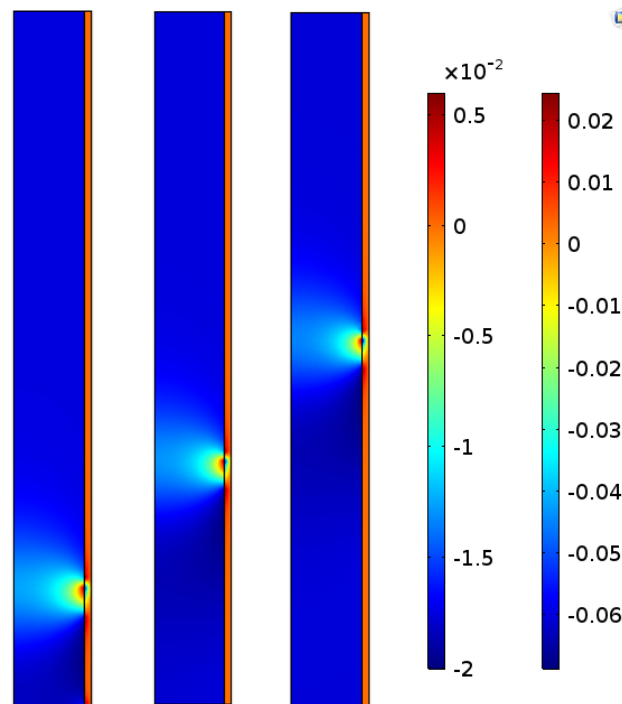


Figura 30. Caso 1: mapa de potencial en tres instantes diferentes con estímulo 10 nA/m.  
Leyenda: izquierda  $V_e$  [V], derecha:  $V_i$  [V]

Y si seguimos aumentando la densidad de corriente hasta 300 nA/m, dada la magnitud del pulso de la estimulación eléctrica, se activan dos potenciales de acción.

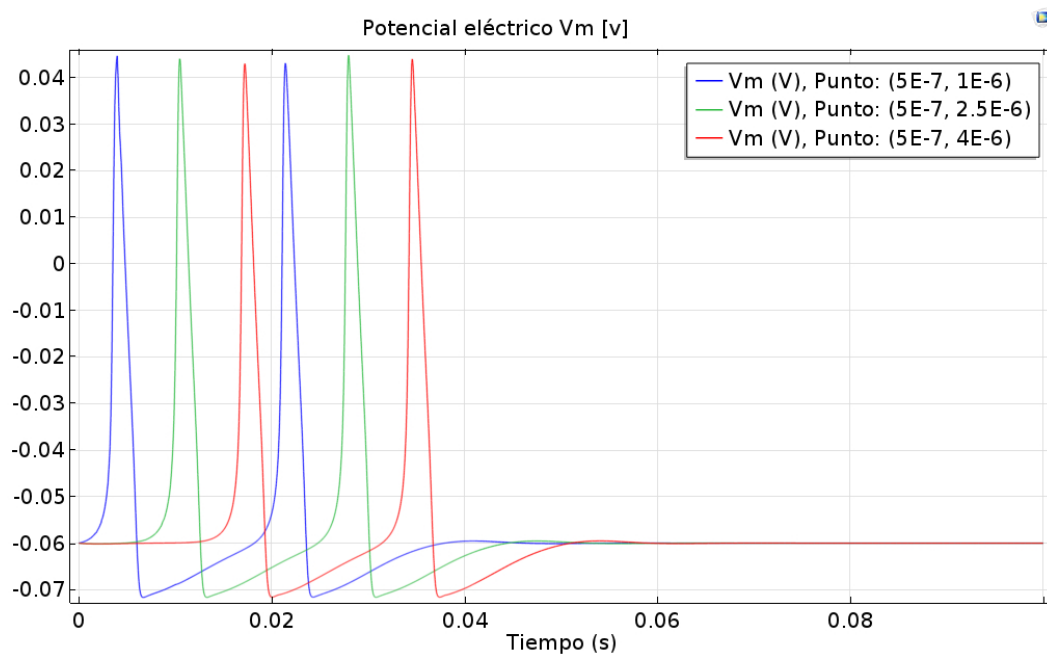


Figura 31. Caso 1: potencial de membrana  $V_m$  [V] con estímulo 300 nA/m

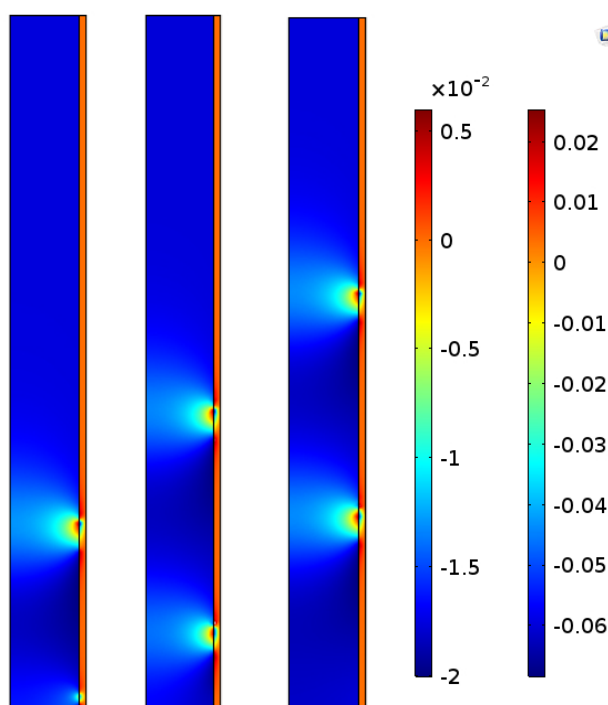


Figura 32. Caso 1: mapa de potencial en tres instantes diferentes con estímulo 300 nA/m.  
Leyenda: izquierda  $V_e$  [V], derecha:  $V_i$  [V]

- Caso 2: diferencia de potencial como condición de contorno.

Como se ha comentado previamente, para que se produzca el potencial de acción es necesario disminuir la diferencia de potencial de -60 mV que se produce en el estado de equilibrio. Para que la célula dispare el impulso eléctrico, es necesario que la diferencia de potencial se encuentre en un valor entre -45 mV y 0 mV.

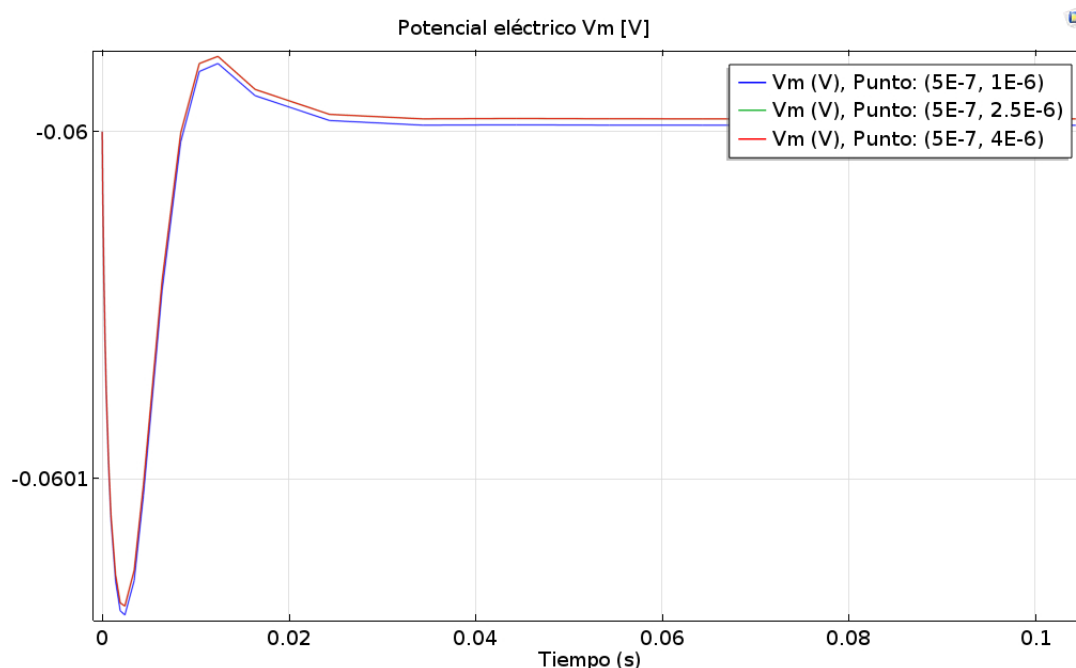


Figura 33. Caso 2: potencial de membrana  $V_m$  [V] con  $\Delta V = -50$  mV

Si fijamos en la parte interna de la membrana un voltaje de -60 mV y colocamos en la parte externa -10 mV, la diferencia de potencial pasa a ser de -50 mV. En la Figura 33 comprobamos que el potencial de membrana no se activa.

Colocamos un potencial de -15 mV en la parte exterior de la membrana para generar la diferencia de potencial -45 mV necesaria.

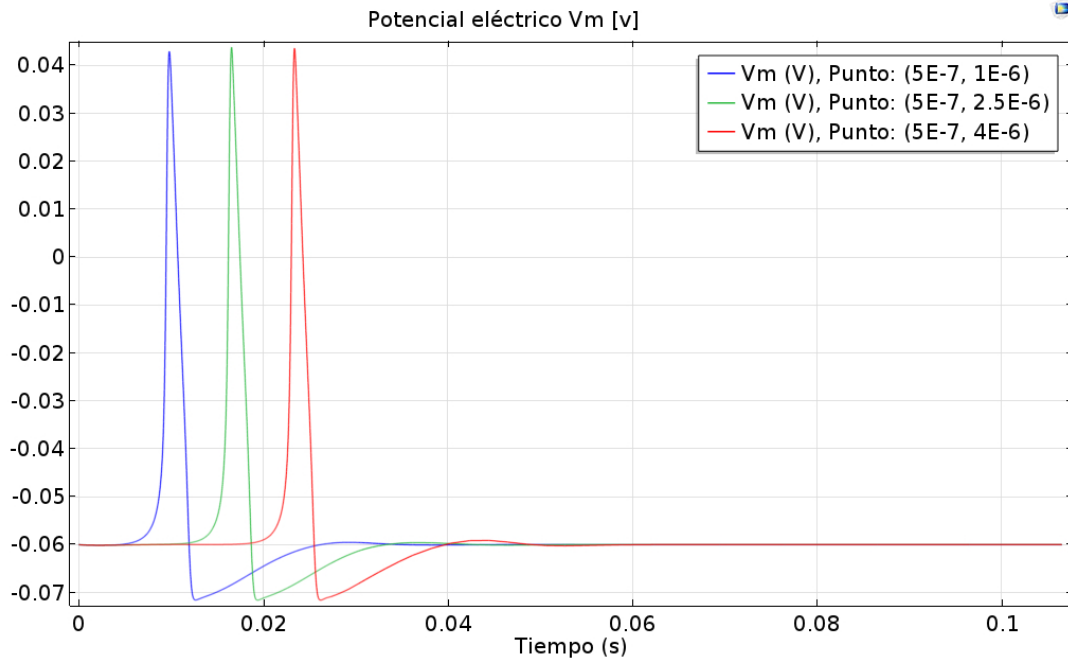


Figura 34. Caso 2: potencial de membrana  $V_m$  [V] con  $\Delta V = -45$  mV

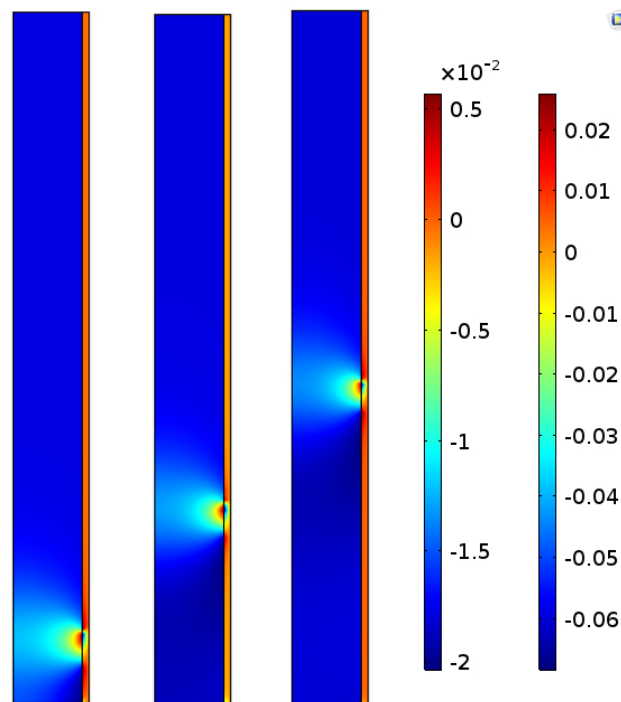


Figura 35. Caso 2: mapa de potencial en tres instantes diferentes con  $\Delta V = -45$  mV.  
Leyenda: izquierda  $V_e$  [V], derecha:  $V_i$  [V]

Efectivamente, con esta diferencia de potencial se genera el potencial de acción. Cualquier valor de voltaje que se introduzca en la parte externa de la membrana desde -15 mV hasta -60 mV, permitirá la propagación del potencial de acción.

A la vista de los resultados en ambos casos de electroestimulación, se puede afirmar que éstos apenas varían en función del modo de estimulación. Vemos que los resultados obtenidos tanto con la condición de contorno densidad de corriente (Figura 29) como con diferencia de potencial (Figura 34) son idénticos. La única diferencia entre estos dos modos de estimulación es que con una densidad de corriente suficiente se puede lograr que el potencial de acción se active varias veces, mientras que con diferencia de potencial únicamente se activa una vez.

Con este modelo de elementos finitos se ha conseguido simular el comportamiento electrofisiológico de un segmento de axón de las células ganglionares de la retina obteniendo potenciales de acción validados con los resultados de la literatura [8].

Partiendo de este modelado, se puede analizar más a fondo la estimulación eléctrica funcional. Este tratamiento médico, empleado para estimular nervios periféricos o zonas profundas en el cerebro de los pacientes, carece de datos en cuanto a la eficacia de los electrodos utilizados.

## 6. Modelo de un axón amielínico de la retina.

Una vez analizados los modelos preliminares que permiten entender de una manera más precisa el funcionamiento de la conducción del impulso eléctrico en el entorno de la retina humana, se propone un modelo con un mayor desarrollo y una mayor complejidad centrado ya específicamente en el comportamiento de las fibras nerviosas amielínicas presentes en la retina.

Existen numerosos tipos de células ganglionares en la retina, y se cree que cada tipo de ellas transmite información visual específica y única a los centros visuales superiores [47], [48].

No obstante, las células ganglionares se pueden enmarcar en dos clases generales: las celdas ON y OFF. Dichas clases corresponden a un aumento y una disminución en la luminancia dentro de su campo receptivo, respectivamente. Las diferencias en las propiedades de respuesta de las células ON y OFF también están determinadas por sus propiedades electrofisiológicas intrínsecas [49]–[52]. En particular, las células OFF mantienen la actividad espontánea en ausencia de iluminación y se inhiben cuando incide la luz en ellas, exhiben oscilaciones de potencial de membrana subumbral, excitación de rebote y disparo de ráfaga [49]. Por el contrario, células ON requieren entrada de luz para impulsar su actividad y no muestran ninguno de los fenómenos mencionados anteriormente [15].

Aunque la generalidad de estas características electrofisiológicas entre las diferentes especies todavía no está clara, los estudios realizados hasta el momento muestran la importancia de las diferencias intrínsecas entre las clases de células ganglionares de la retina. Desde el punto de vista computacional, es de gran importancia capturar estas diferencias de modo que los modelos reconstruyan la biología subyacente. Por ello, se ha realizado un modelo que considera varias corrientes iónicas como mecanismos potenciales que subyacen a estas diferencias en la electrofisiología intrínseca de las células ganglionares de la retina ON y OFF.

Los diferentes comportamientos intrínsecos de estos dos tipos de células ganglionares están relacionados con el tipo y la distribución de las compuertas iónicas. Aquí, al igual que en otros estudios [12], el modelo se ha basado principalmente en la formulación iónica Fohlmeister y Miller [11], la cual parte de los estudios realizados por Hodgkin-Huxley [3]. Los canales iónicos incluyen sodio ( $I_{Na}$ ), calcio ( $I_{Ca}$ ) y tres tipos de canales potasio. Éstos últimos representan la corriente de potasio directa ( $I_K$ ), la corriente de potasio tipo A ( $I_{KA}$ ) y la corriente de potasio activada por calcio ( $I_{KCa}$ ). A estas cinco corrientes dependientes del voltaje debemos añadir la corriente de fuga ( $I_f$ ) cuya función

es preservar la continuidad de la resistencia de entrada entre el modelo y los datos experimentales.

Desde que se presentó el modelo original de Fohlmeister y Miller se han identificado nuevos canales iónicos, lo que muestra la necesidad de actualizar los modelos existentes. En base a la literatura, se incluyen la corriente de sodio persistente ( $I_{NaP}$ ), la corriente activada de hiperpolarización ( $I_h$ ) y la corriente de calcio tipo T ( $I_{CaT}$ ) [14]. En detalle, se descubrió que  $I_{NaP}$  contribuye a la generación de actividad espontánea en varios tipos de neuronas [49]. Por otro lado, se encontró que  $I_h$  tiene un efecto significativo en el rango subumbral de los potenciales de membrana [53], disminuyendo la resistencia de entrada [54], apoyando la actividad espontánea [55], controlando el tiempo y la frecuencia de los picos de rebote [56], y controlando el potencial de membrana en reposo [55]. Y se ha comprobado que  $I_{CaT}$  contribuye al inicio del impulso eléctrico [57] y ayuda a  $I_h$  a provocar picos de rebote después de un estímulo hiperpolarizante [56], [58].

Por lo tanto, en este trabajo se amplía el modelo propuesto por Fohlmeister y Miller para incluir estas tres últimas corrientes. Con todo esto, se realiza un estudio de elementos finitos en *COMSOL Multiphysics* para establecer la influencia de las diferentes corrientes iónicas y mejorar nuestro conocimiento actual sobre la propagación del potencial de acción en el axón de las células ganglionares ON y OFF de la retina.

## 6.1 Geometría.

Se considera un modelo 2D de elementos finitos para reducir el coste computacional. La longitud del axón considerada es la adecuada para tener un tiempo de simulación aceptable. Las conexiones entre células ganglionares, tanto ON como OFF, se representan mediante el segmento inicial del axón AIS y el propio axón. El AIS contiene una alta concentración de canales iónicos regulados por el voltaje y es el lugar donde se generan los potenciales de acción en respuesta a las señales recibidas por la neurona. Ambas partes del axón se modelan mediante un cilindro de diámetro  $1\ \mu\text{m}$ .

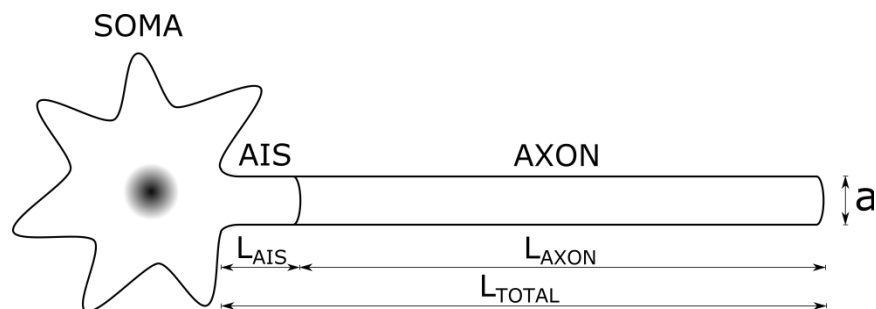


Figura 36. Esquema de la estructura de una célula ganglionar de la retina

De nuevo, se aproxima la membrana del axón como una capa delgada representada por el contorno que tiene en común el medio intracelular y el extracelular.

Parámetro	Descripción	Valor
$a$	Diámetro del axón	$1\ \mu\text{m}$
$b$	Diámetro externo del medio extracelular	$1.1\ \mu\text{m}$
$d$	Espesor del medio extracelular	$0.05\ \mu\text{m}$
$L_{\text{AIS}}$	Longitud del segmento inicial	$0.4\ \mu\text{m}$
$L_{\text{AXON}}$	Longitud del axón	$9.6\ \mu\text{m}$
$L_{\text{TOTAL}}$	Longitud total	$10\ \mu\text{m}$

Tabla 7. Parámetros geometría (modelo axón amielínico)

Tras dibujar la geometría del modelo en *COMSOL* con los datos mencionados anteriormente, obtenemos:

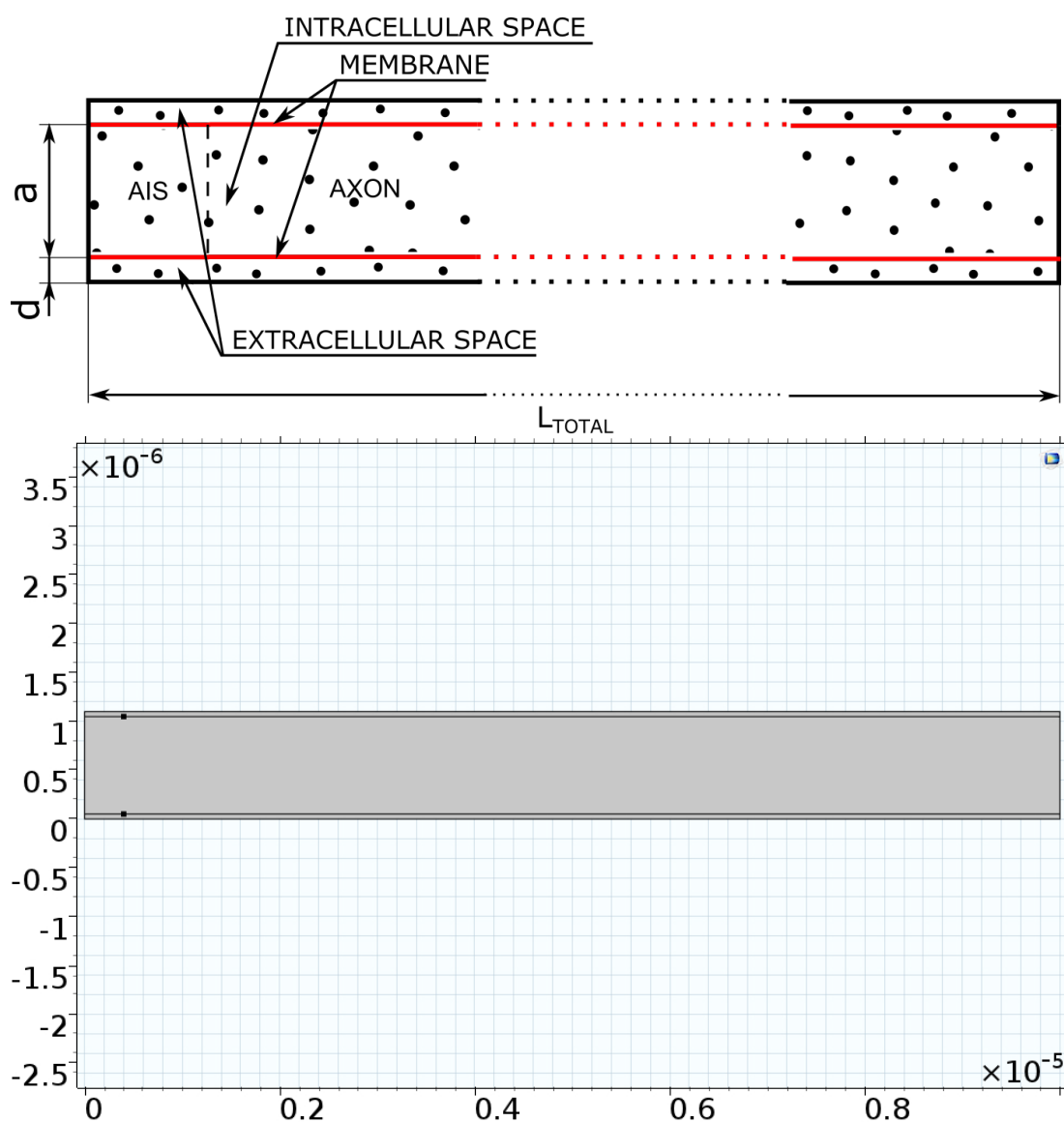


Figura 37. Modelo axón amielínico, segmento de longitud  $10\ \mu\text{m}$



## 6.2 Mallado.

De nuevo, realizamos una malla triangular de 4030 elementos de dominio y 546 elementos de contorno. Con este mallado, el coste computacional es bajo ya que el tiempo de simulación se encuentra en torno a los 5 minutos.

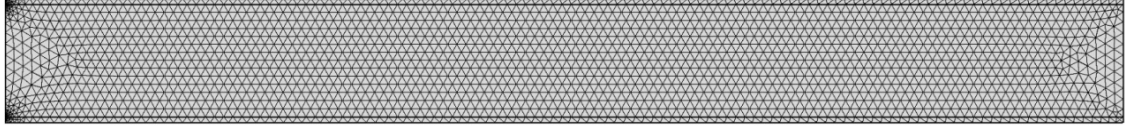


Figura 38. Malla modelo axón amielínico

## 6.3 Material y métodos.

El material del dominio intracelular está definido por la conductividad eléctrica  $\sigma_i$  de valor 0.5 S/m mientras que el medio extracelular tiene una conductividad  $\sigma_e$  de 1 S/m. Por otro lado, la capacitancia de la membrana por unidad de área  $C_m$  fue fijada a 0.01 F/m<sup>2</sup> [4].

Parámetro	Descripción	Valor
$\sigma_i$	Conductividad intracelular	0.5 S/m
$\sigma_e$	Conductividad extracelular	1 S/m
$\epsilon_i$	Permitividad relativa intracelular	80
$\epsilon_e$	Permitividad relativa extracelular	80
$e_m$	Espesor membrana	5 nm
$C_m$	Capacitancia membrana	0.01 F/m <sup>2</sup>

Tabla 8. Parámetros materiales (modelo axón amielínico)

La conductividad de la membrana sigue definida por (12) según el modelo Hodgkin-Huxley [3] con la diferencia de que, al incorporar todas las corrientes mencionadas anteriormente, la conductancia de dicha membrana se rige por la ecuación que se describe a continuación:

$$G_m = \sum G_i = G_{Na} + G_{NaP} + G_K + G_{KA} + G_{Ca} + G_{KCa} + G_h + G_{CaT} + G_f \quad (18)$$

$G_m$ , conductancia membrana por unidad de área [S/m<sup>2</sup>].

$G_i$ , conductancia de cada canal por unidad de área [S/m<sup>2</sup>].

Ahora, en la ecuación (16), el término que representa las corrientes iónicas  $J_{ion}$  contiene ocho corrientes dependientes del potencial, y a su vez del tiempo, y una corriente de fuga:

$$J_{ion} = \sum I_i = I_{Na} + I_{NaP} + I_K + I_{KA} + I_{Ca} + I_{KCa} + I_h + I_{CaT} + I_f = \\ (G_{Na} + G_{NaP}) \cdot (V_m - E_{Na}) + (G_K + G_{KA} + G_{KCa}) \cdot (V_m - E_K) + \\ (G_{Ca} + G_{CaT}) \cdot (V_m - E_{Ca}) + G_h \cdot (V_m - E_h) + G_f \cdot (V_m - E_f) \quad (19)$$

$J_{ion}$ , densidad de corriente iónica en  $[A/m^2]$ .

$I_i$ , cada una de las corrientes eléctricas  $[A/m^2]$ .

Como ya se ha mencionado, la mayoría de estas corrientes fueron definidas en el modelo de célula ganglionar de la retina Fohlmeister y Miller [11]. En este trabajo se han añadido una corriente de sodio persistente  $I_{NaP}$  que contribuye a la actividad espontánea de estas células [49]. Además, una corriente catiónica activada por hiperpolarización  $I_h$  y una corriente de calcio activada por voltaje de bajo umbral  $I_{CaT}$  también han sido incluidas. Éstas dos últimas contribuyen a la excitación después de la comentada hiperpolarización [9], [59], [60].

Los valores máximos de conductancia de membrana, para cada corriente y diferenciando entre zonas, según el tipo de célula ganglionar de la retina que se trate vienen dados en la Tabla 9 [13].

Conductancia de membrana máxima $[S/m^2]$					
	OFF			ON	
Canal	AIS	Axón	Canal	AIS	Axón
$\bar{g}_{Na}$	2490	684	$\bar{g}_{Na}$	10720	1473
$\bar{g}_{NaP}$	10	2.5	$\bar{g}_{NaP}$	50	7
$\bar{g}_K$	688.5	459	$\bar{g}_K$	405	162
$\bar{g}_{KA}$	189	0	$\bar{g}_{KA}$	945	0
$\bar{g}_{Ca}$	16	0	$\bar{g}_{Ca}$	21	0
$\bar{g}_{KCa}$	0.474	0.474	$\bar{g}_{KCa}$	0.4	0.4
$\bar{g}_h$	1.429	1.429	$\bar{g}_h$	4.287	4.287
$\bar{g}_{CaT}$	1.983	1.983	$\bar{g}_{CaT}$	0.08	0.08
$\bar{g}_f$	0.479	0.479	$\bar{g}_f$	0.206	0.206

Tabla 9. Canales iónicos de las células ganglionares OFF y ON [13]

Las ecuaciones que definen el comportamiento de las diferentes corrientes iónicas implementadas en este modelo y los parámetros cinéticos de cada una de ellas se pueden encontrar en Tabla 10 para las células ganglionares OFF y las diferencias que presentan las células ON respecto de las anteriores en Tabla 11 [13], [14].

Canales OFF			
$I_{Na}$	$I_{Na} = \bar{g}_{Na} m^3 h (V_m - 0.035)$ $\alpha_m = -0.6(V_m + 30)/(e^{-0.1(V_m + 30)} - 1)$ $\alpha_h = 0.4e^{-\frac{V_m + 50}{20}}$	$\beta_m = 20e^{-\frac{V_m + 55}{18}}$ $\beta_h = 6/(1 + e^{-0.1(V_m + 20)})$	
$I_{NaP}$	$I_{NaP} = \bar{g}_{NaP} p (V_m - 0.035)$ $\alpha_p = \frac{0.025 + 0.14e^{-\frac{V_m + 40}{10}}}{1 + e^{-\frac{(V_m + 48)}{10}}}$	$\beta_p = \frac{1 - \left(1 + e^{-\frac{V_m + 48}{10}}\right)^{-1}}{0.025 + 0.14e^{-\frac{(V_m + 40)}{10}}}$	
$V_m < -0.04 V$	$\alpha_p = \frac{0.02 + 0.145e^{-\frac{V_m + 40}{10}}}{1 + e^{-\frac{(V_m + 48)}{10}}}$	$\beta_p = \frac{1 - \left(1 + e^{-\frac{V_m + 48}{10}}\right)^{-1}}{0.02 + 0.145e^{-\frac{(V_m + 40)}{10}}}$	
$V_m \geq -0.04 V$	$\alpha_p = \frac{0.02 + 0.145e^{-\frac{V_m + 40}{10}}}{1 + e^{-\frac{(V_m + 48)}{10}}}$	$\beta_p = \frac{1 - \left(1 + e^{-\frac{V_m + 48}{10}}\right)^{-1}}{0.02 + 0.145e^{-\frac{(V_m + 40)}{10}}}$	
$I_K$	$I_K = \bar{g}_K n^4 (V_m + 0.068)$ $\alpha_n = -0.02(V_m + 40)/(e^{-0.1(V_m + 40)} - 1)$	$\beta_n = 0.4e^{-(V_m + 50)/80}$	

$I_{KA}$	$I_{KA} = \bar{g}_{KA} a^3 h_A (V_m + 0.068)$ $\alpha_a = -0.003(V_m + 90)/(e^{-0.1(V_m+90)} - 1)$ $\alpha_{h_A} = 0.04e^{-\frac{V_m+70}{20}}$	$\beta_a = 0.1e^{-\frac{V_m+30}{10}}$ $\beta_{h_A} = 0.6/(1 + e^{-0.1(V_m+40)})$
$I_{Ca}$	$I_{Ca} = \bar{g}_{Ca} c^3 (V_m - E_{Ca})$ $\alpha_c = -0.15(V_m + 13)/(e^{-0.1(V_m+13)} - 1)$	$\beta_c = 10e^{-\frac{V_m+38}{18}}$
$I_{KCa}$	$I_{KCa} = g_{KCa} (V_m + 0.068)$	
$I_h$	$I_h = \bar{g}_h y (V_m + 0.0268)$ $y_\infty = 1/(1 + e^{-\frac{V_m+75}{5.5}})$ $\alpha_y = y_\infty/\tau_y$	$\tau_y = 588.2e^{0.01(V_m-10)}/(1 + e^{0.2(V_m-10)})$ $\beta_y = (1 - y_\infty)/\tau_y$
$I_{CaT}$	$I_{CaT} = \bar{g}_{CaT} m_T^3 h_T (V_m - E_{Ca})$ $\alpha_{m_T} = 1/(1.7 + e^{-\frac{V_m+28.8}{13.5}})$ $\alpha_{h_T} = e^{-\frac{V_m+160.3}{17.8}}$ $\alpha_{dT} = \frac{1 + e^{-\frac{V_m+37.4}{30}}}{240(0.5 + \sqrt{0.25 + e^{(V_m+83.5)/6.3}})}$	$\beta_{m_T} = (1 + e^{-\frac{V_m+63}{7.8}})/(1.7 + e^{-\frac{V_m+28.8}{13.5}})$ $\beta_{h_T} = \alpha_{h_T} \left( \sqrt{0.25 + e^{-\frac{V_m+83.5}{6.3}}} - 0.5 \right)$ $\beta_{dT} = \alpha_{dT} \sqrt{0.25 + e^{-\frac{V_m+83.5}{6.3}}}$
$I_f$	$I_f = \bar{g}_f (V_m + 0.0705)$	

En las expresiones  $\alpha$  y  $\beta$ :  $V_m$  [mV]

Tabla 10. Formulación de las corrientes iónicas para células OFF

<b>Canales ON</b>		
$I_{Na}$	$\alpha_m = -0.3041(V_m + 30)/(e^{-0.1(V_m+30)} - 1)$	
$I_K$	$I_K = \bar{g}_K n^4 (V_m + 0.072)$	
$I_{KA}$	$I_{KA} = \bar{g}_{KA} a^3 h_A (V_m + 0.072)$ $\alpha_{h_A} = 0.002e^{-\frac{V_m+70}{20}}$	$\beta_{h_A} = 0.03/(1 + e^{-0.1(V_m+40)})$
$I_{KCa}$	$I_{KCa} = G_{KCa} (V_m + 0.072)$	
$I_h$	$I_h = \bar{g}_h y (V_m + 0.0458)$ $\tau_h = 4649e^{0.01(V_m+20)}/(1 + e^{0.2(V_m+20)})$	
$I_f$	$I_f = \bar{g}_f (V_m + 0.0665)$	

Tabla 11. Formulación de las corrientes iónicas para células ON

Podemos observar como los ratios de apertura y cierre para la corriente  $I_{NaP}$  son diferentes dependiendo de si el potencial de membrana es mayor o menor que -40 mV.

Dado que tanto los datos de Fohlmeister y Miller [11] como los de Margolis y Detwiler [49] fueron tomados bajo bloqueo sináptico, no se incluyen corrientes sinápticas en este estudio. El único potencial de reversión que varía con el tiempo es  $E_{Ca}$ .

$$E_{Ca}(t) = \frac{RT}{2F} \ln \left( \frac{[Ca^{2+}]_e}{[Ca^{2+}]_i(t)} \right) \quad (20)$$

$E_{Na}$ , potencial de equilibrio para iones de sodio [V].

R, constante gases ideales 8.314 [J/molK].

T, temperatura corporal 310 [K].

F, constante de Faraday  $9.684 \cdot 10^4$  [C/mol].

$[Ca^{2+}]_e$ , concentración extracelular de calcio 1.8 [mM].

$[Ca^{2+}]_i$ , concentración intracelular de calcio [mM].

La concentración intracelular de iones calcio puede variar atendiendo a las corrientes eléctricas  $I_{Ca}$  e  $I_{CaT}$  de la siguiente forma:

$$\frac{d[Ca^{2+}]_i(t)}{dt} = -\frac{3}{2Fr}(I_{Ca}(t) + I_{CaT}(t)) - \frac{[Ca^{2+}]_i(t) - [Ca^{2+}]_{res}}{\tau_{Ca}} \quad (21)$$

$r$ , profundidad debajo de la membrana para la bomba de calcio 0.1  $[\mu m]$ .

$[Ca^{2+}]_{res}$ , nivel residual concentración intracelular de calcio  $10^{-4}$   $[mM]$ .

$\tau_{Ca}$ , constante de tiempo para la corriente de calcio 55  $[ms]$  para OFF y 13.75  $[ms]$  para ON.

Por otra parte, la conductancia de la corriente de potasio activada por calcio  $G_{KCa}$  se encuentra definida por el valor de conductancia de membrana máxima, la concentración de calcio intracelular y la constante  $[Ca^{2+}]_{diss} = 0.001$   $mM$  de la siguiente forma:

$$G_{KCa}(t) = \bar{g}_{KCa} \left[ \frac{([Ca^{2+}]_i(t))^2}{([Ca^{2+}]_{diss})^2} \right] \left( 1 + \left( \frac{[Ca^{2+}]_i(t)}{[Ca^{2+}]_{diss}} \right)^2 \right) \quad (22)$$

Todas las variables de activación, excepto dos cuyo comportamiento se describe a continuación, satisfacen la ecuación diferencial ordinaria de primer orden (14) con valor inicial dado por (15). Para la corriente  $I_{CaT}$ , las variables de control  $h_T$  y  $d_T$  se modelan mediante esta dinámica de segundo orden [61]:

$$\frac{dh_T}{dt} = \alpha_{hT} \cdot (1 - h_T - d_T) - \beta_{hT} \cdot h_T \quad (23)$$

$$\frac{d(d_T)}{dt} = \alpha_{dT} \cdot (1 - h_T - d_T) - \beta_{dT} \cdot d_T \quad (24)$$

Cuyos valores iniciales, tras calcular los ratios de apertura y cierre con el potencial de membrana en reposo, vienen dados por:

$$h_{T0} = \frac{\alpha_{hT0}\beta_{dT0}}{(\alpha_{dT0}\beta_{hT0} + \beta_{dT0}\alpha_{hT0} + \beta_{dT0}\beta_{hT0})} \quad (25)$$

$$d_{T0} = \frac{\alpha_{dT0}\beta_{hT0}}{(\alpha_{hT0}\beta_{dT0} + \beta_{hT0}\alpha_{dT0} + \beta_{hT0}\beta_{dT0})} \quad (26)$$

Tras describir todo lo necesario, las células ganglionares de la retina ON y OFF se implementan en *COMSOL Multiphysics Software*. El modelo puede verse en la Figura 39, donde se detallan las condiciones de contorno establecidas para definirlo. Esta simulación consiste en dos corrientes eléctricas del módulo AC/DC mediante las que se representa el espacio intracelular y extracelular del axón.

Se ha utilizado la formulación débil de la condición de contorno para la implementación de las ecuaciones (16) y (21) en el contorno de la membrana. Las ecuaciones diferenciales ordinarias de contorno que definen las variables de control de todas las corrientes eléctricas presentes en el modelo se encuentran únicamente en la membrana.

Es necesario definir la densidad de corriente en la membrana en el contorno de la misma en ambos dominios, con la dirección adecuada. Esta densidad de corriente debe ir desde el medio intracelular al extracelular. En los extremos laterales del modelo se aplica aislamiento eléctrico mientras que los extremos superior e inferior del espacio extracelular se conectan a tierra.

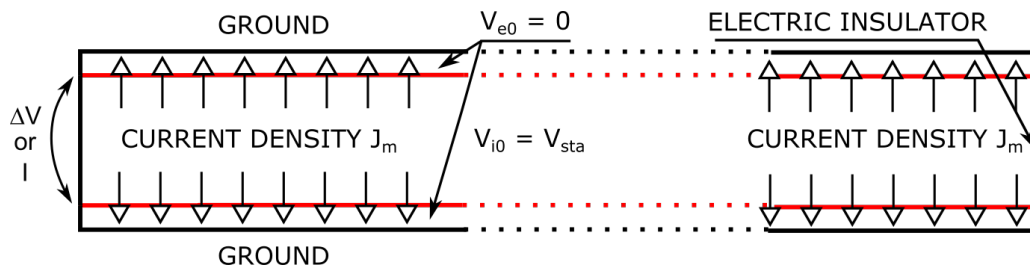


Figura 39. Condiciones de contorno aplicadas al modelo

Para que se active el impulso eléctrico a través de la membrana, como estímulo se puede aplicar tanto una intensidad como una diferencia de potencial, siempre y cuando sus valores sean adecuados.

## 6.4 Resultados.

En primer lugar, son necesarios los valores iniciales de los diferentes parámetros del modelo. Resolviendo las ecuaciones (15), (25) y (26), obtenemos los valores iniciales de las variables de activación de las corrientes eléctricas. Como se puede ver en la Tabla 12, estos valores únicamente son diferentes entre las células ganglionares ON y OFF para la variable de control  $m$ . Por otro lado, los valores iniciales de concentración intracelular de calcio son 0.013943 mM para OFF y 2.9697e-4 mM para ON.

Canales	Variable	Valor inicial
$I_{Na}$	$m_{OFF}$	0.034487
	$m_{ON}$	0.017782
	$h$	0.85937
$I_{Nap}$	$p$	0.014241
$I_K$	$n$	0.12136
$I_{KA}$	$a$	0.045033
	$h_a$	0.25329
$I_{Ca}$	$c$	0.0019026
$I_h$	$y$	0.061383
$I_{CaT}$	$m_T$	0.37304
	$h_T$	0.12661
	$d_T$	0.11683

Tabla 12. Valores iniciales variables de activación

En este modelo resulta interesante observar cómo responde la membrana en las diferentes situaciones. Por ello, capturamos el potencial de acción en los puntos centrales del AIS y del axón tanto para las células OFF como para las ON aplicando como estimulación una diferencia de potencial:

- Células ganglionares de la retina OFF:

En primer lugar, con la presencia de las nueve corrientes iónicas descritas en los apartados anteriores, se muestra el potencial de acción obtenido en la situación de reposo donde se tiene una diferencia de potencial entre los medios intracelular y extracelular de -60 mV sin aplicar ningún tipo de electroestimulación.

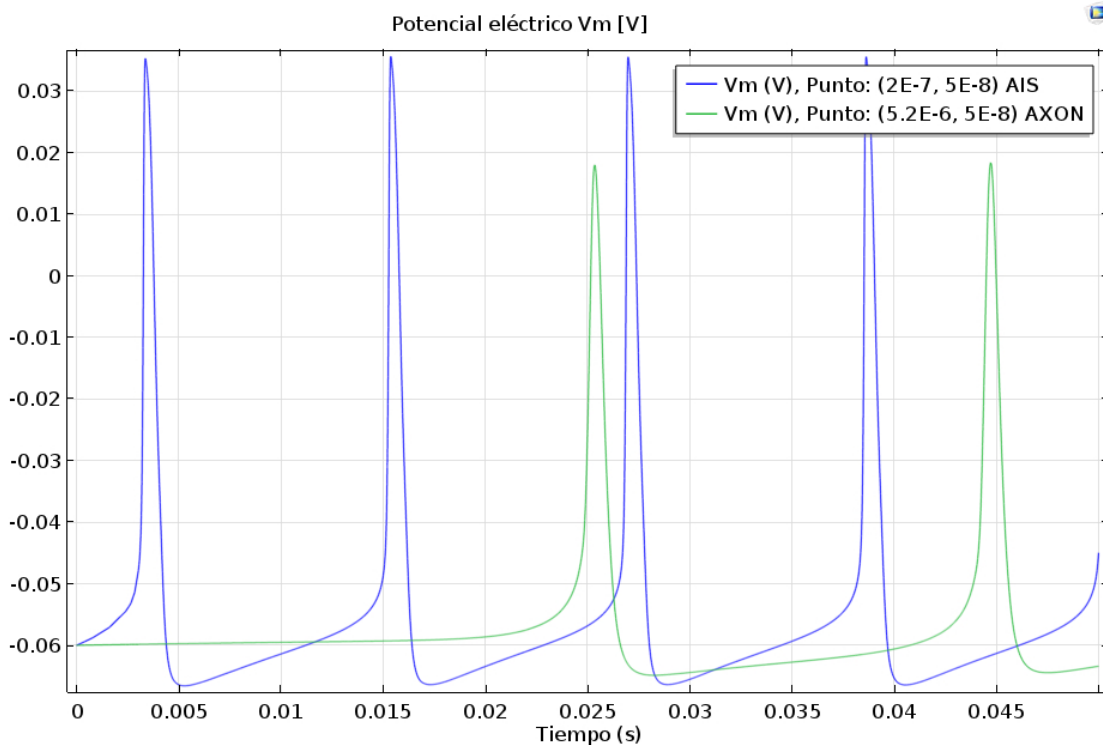


Figura 40. Células OFF: potencial de membrana  $V_m$  [V] con  $\Delta V = -60$  mV

Se observa que ahora, en lugar de no activarse el impulso eléctrico en la situación de reposo, el potencial de membrana se propaga por el axón sin necesidad de estimulación debido a la componente de espontaneidad que aporta al modelo, en gran medida, la corriente eléctrica de sodio persistente  $I_{NaP}$  implementada.

A la vista de los resultados, se ve claramente como la amplitud del impulso es mucho mayor en el AIS que en el axón, 36 mV frente a 18 mV. También es mayor la velocidad de activación en la región del AIS ya que tarda menos tiempo en activarse el siguiente impulso.

A continuación, modificamos el estado estacionario aplicando como estímulo eléctrico una diferencia de potencial de  $-45$  mV. En Figura 41, aunque la amplitud del impulso no varía, podemos ver como si cambia la velocidad de activación. Ésta aumenta considerablemente en la región correspondiente al AIS mientras que en el axón aumenta levemente.

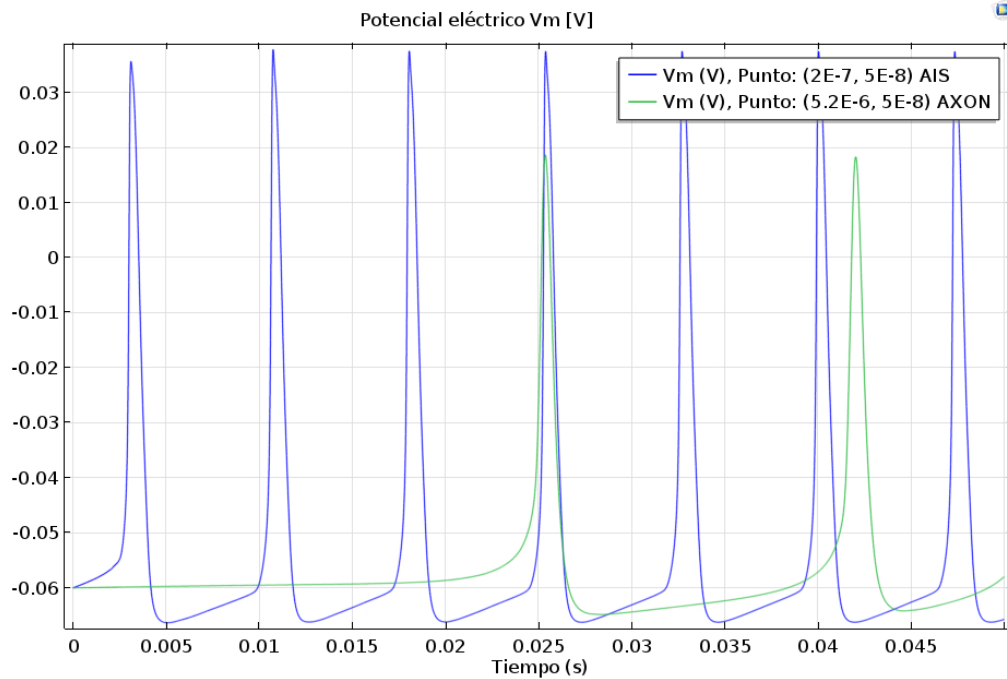


Figura 41. Células OFF: potencial de membrana  $V_m$  [V] con  $\Delta V = -45$  mV

Si seguimos disminuyendo la diferencia de potencial entre ambos dominios, la velocidad de activación continua aumentando.

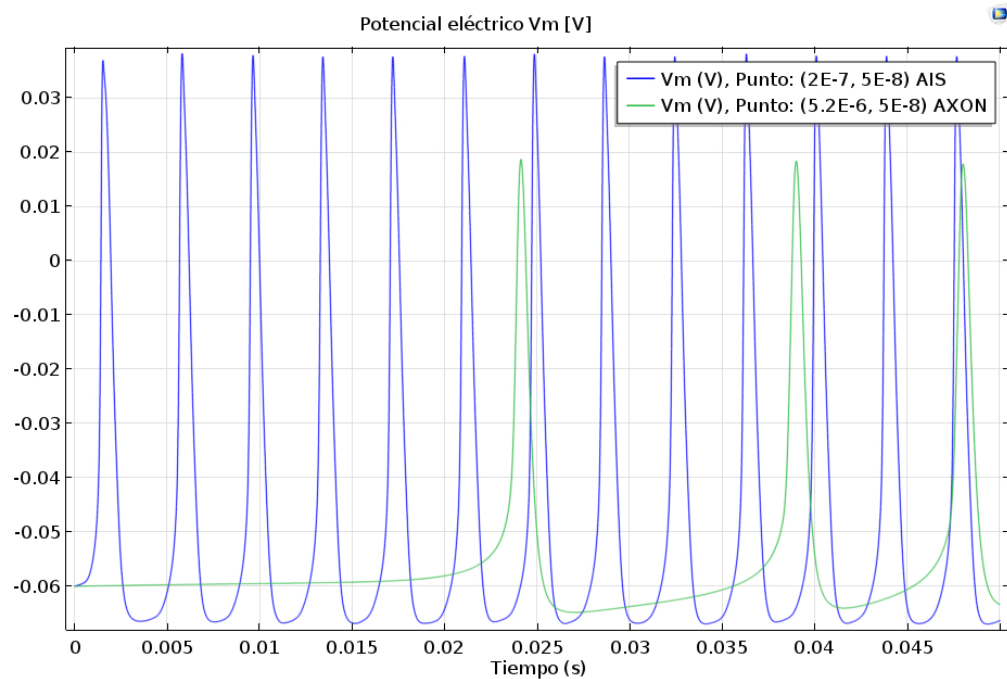


Figura 42. Células OFF: potencial de membrana  $V_m$  [V] con  $\Delta V = -15$  mV

- Células ganglionares de la retina ON:

Del mismo modo que para las células OFF, presentamos el potencial de acción en la situación de reposo:

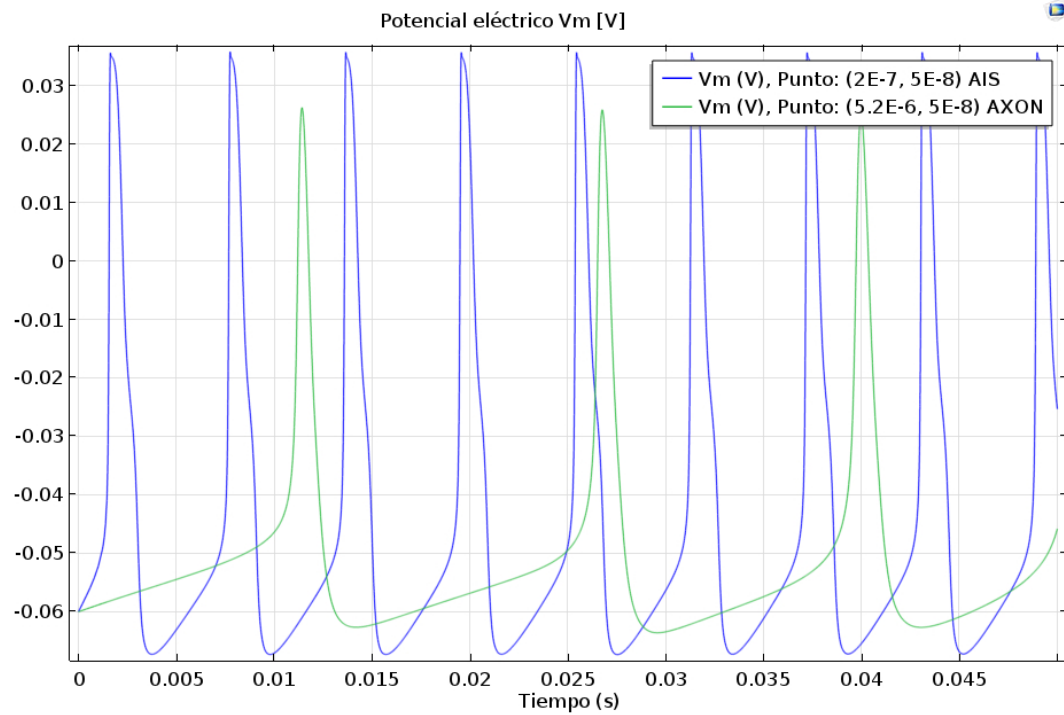


Figura 43. Células ON: potencial de membrana  $V_m$  [V] con  $\Delta V = -60$  mV

Disminuyendo la diferencia de potencial inicial, se obtiene:

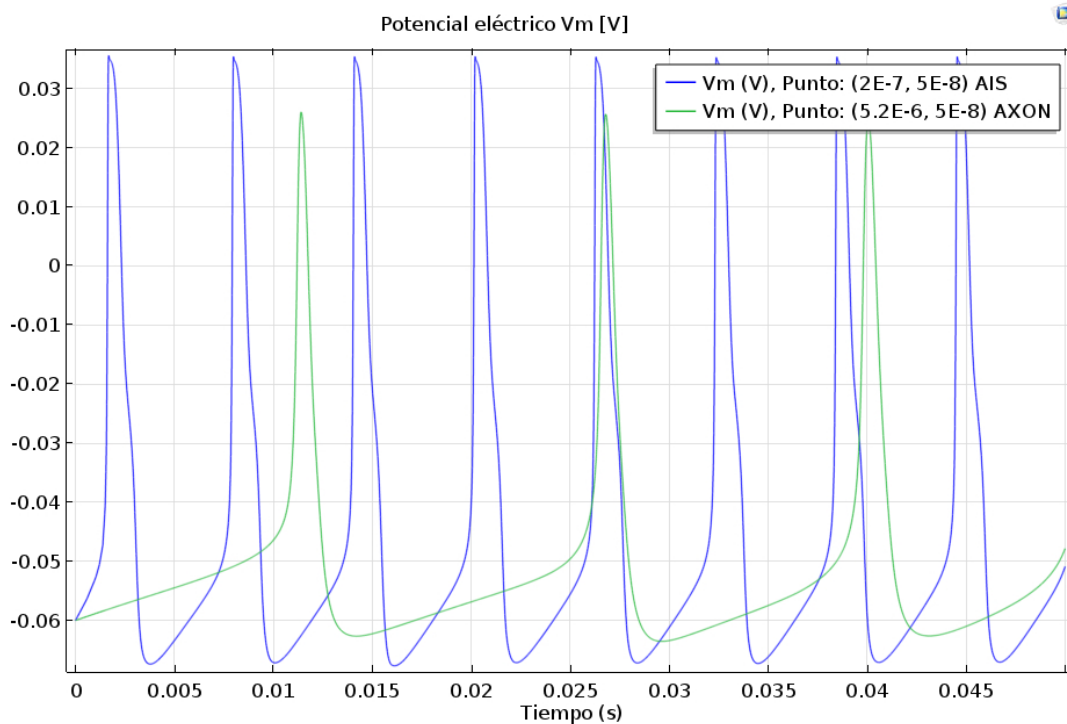


Figura 44. Células ON: potencial de membrana  $V_m$  [V] con  $\Delta V = -45$  mV



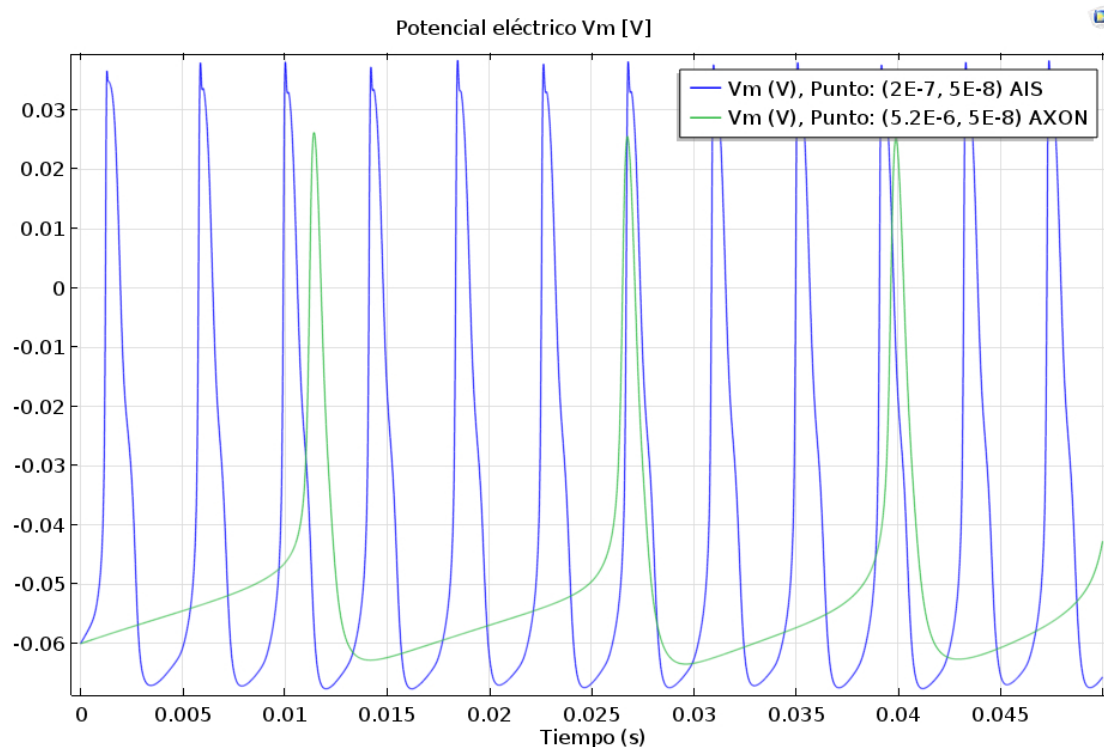


Figura 45. Células ON: potencial de membrana  $V_m$  [V] con  $\Delta V = -15$  mV

Con estos resultados se muestra que, en el caso de las células ON, aunque se modifique la diferencia de potencial entre los medios extracelular e intracelular, la velocidad de activación con la que se propagan los diversos impulsos no sufre una variación significativa para establecer una conclusión.

Como similitud con las células OFF, en ambos tipos de célula la velocidad de activación es mucho mayor en la región donde se encuentra el AIS. Por otro lado, la amplitud del potencial de membrana en esta zona es la misma para estos dos tipos. Sin embargo, en las células ON la amplitud en el axón es 25 mV y en las OFF es 18 mV.

## 7. Análisis.

En este apartado se describen las diferentes variaciones aplicadas sobre el modelo de axón de las células ganglionares con el fin de observar su efecto sobre la conductividad del potencial de acción de membrana. Estos análisis han permitido obtener varias conclusiones que ayudan a completar el conocimiento existente sobre la propagación del impulso nervioso a lo largo de las fibras nerviosas de la retina.

### 7.1 Variación diámetro.

El tamaño de los axones de las células ganglionares de la retina varía según la ubicación en la capa de fibras nerviosas retinianas [27], [62]. El diámetro medio de todas las muestras tomadas en dichos estudios fue de 0.65  $\mu\text{m}$  con una distribución de tamaños que van desde 0.03 hasta 5.5  $\mu\text{m}$ . Por lo tanto, sobre el modelo de un axón amielínico, se realizan varias simulaciones variando el diámetro dentro de este rango para ver la influencia en la conductividad del impulso eléctrico entre las células.

Se ha comprobado que el tamaño del axón afecta a la velocidad de propagación del impulso nervioso con comportamientos diferentes en el caso de axones sin o con mielina [63], [64]. En el caso de axones sin mielina, la resistencia de la membrana es relativamente baja, atenuándose el potencial eléctrico a distancias muy cortas.

Normalmente, la velocidad de propagación depende con la raíz cuadrada del diámetro del axón. Sin embargo, también se han observado dependencias con exponentes algo diferentes.

$$\text{Velocidad} \propto \varnothing^a \quad 0.5 < a < 1 \quad (27)$$

En cualquier caso, la velocidad de propagación del impulso nervioso a lo largo de las fibras sin mielina de las células ganglionares de la retina aumenta con el diámetro y es inferior a la velocidad en las fibras que tienen envoltura de mielina [64].

Tanto para las células OFF como para las ON, se realizan varias simulaciones aumentando el tamaño del axón y se representa el potencial de membrana en el mismo punto de la geometría en todas ellas para poder observar correctamente el efecto que se produce en la conducción.

- Células ganglionares de la retina OFF:

Las simulaciones se han ejecutado para un diámetro de 0.5, 1, 2 y 3  $\mu\text{m}$ .

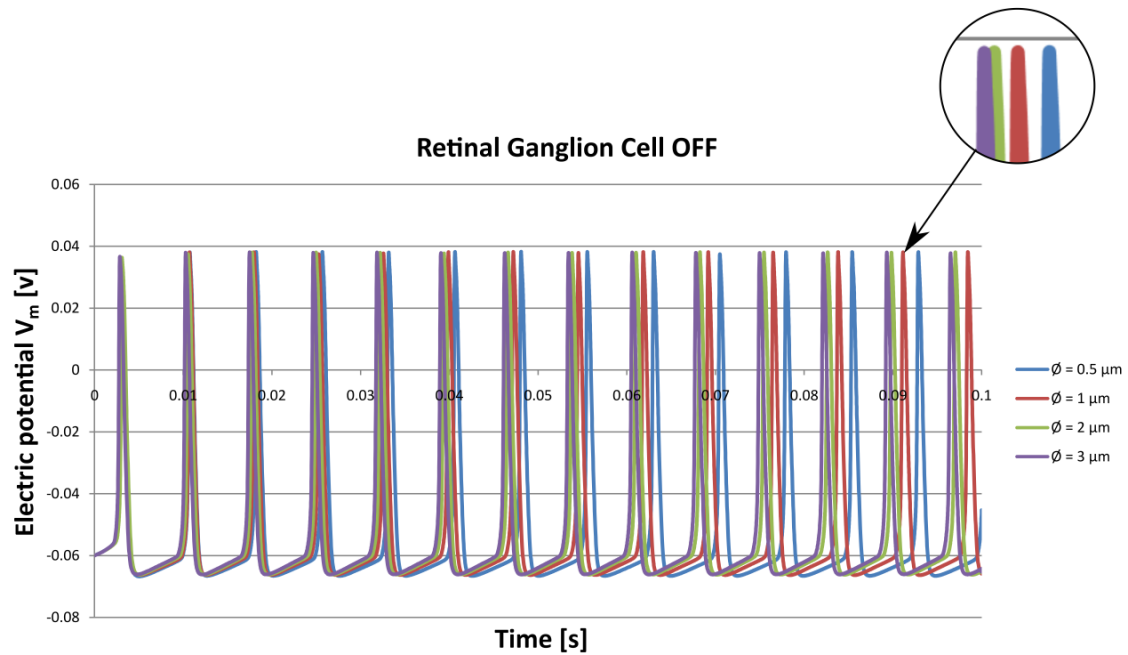


Figura 46. Potencial de membrana  $V_m$  [V] variando diámetro en OFF RGC

- Células ganglionares de la retina ON:

De nuevo, pero ahora para las células ganglionares de la retina ON, se realizan cuatro simulaciones variando el tamaño del axón.

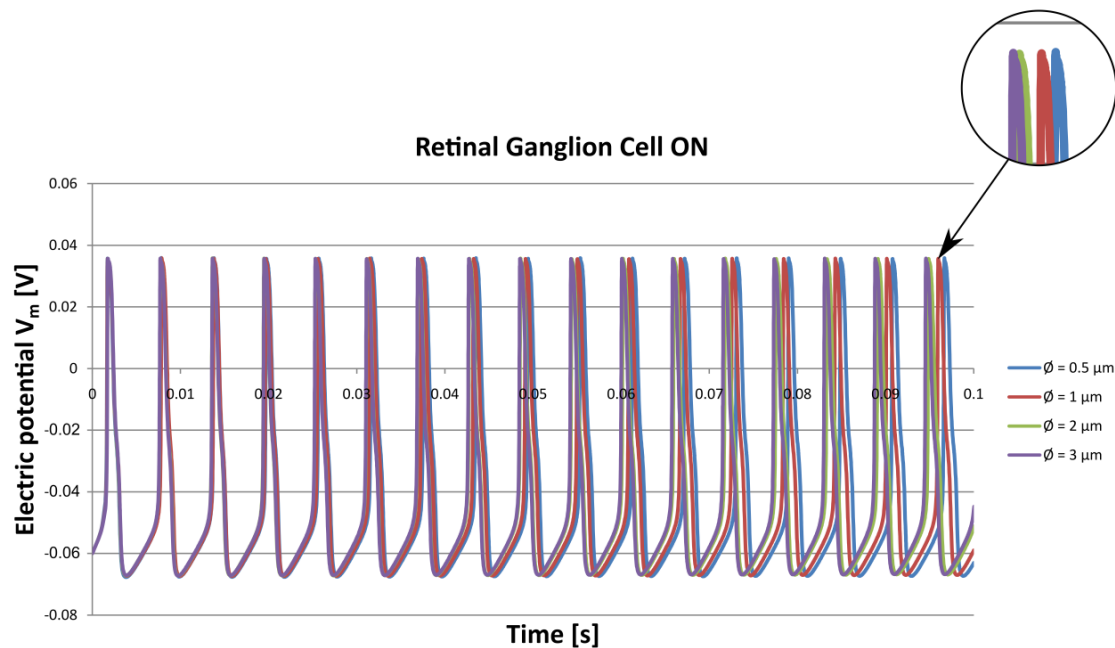


Figura 47. Potencial de membrana  $V_m$  [V] variando diámetro en ON RGC

Ante los resultados obtenidos, se puede afirmar que al inicio del potencial de acción no existe diferencia en la velocidad de propagación de éste pero conforme transcurre el tiempo aparece una tendencia en la velocidad de propagación. Dicha velocidad aumenta al aumentar el diámetro del axón tanto en las células OFF como en las ON, confirmando los datos obtenidos en los estudios predecesores.

Si es cierto que la velocidad de propagación aumenta con el tamaño de los axones pero vemos que la variación es muy pequeña. Esto es debido al pequeño rango de tamaños de axón presentes en la capa de fibras nerviosas de la retina. Este efecto se comprobará en el modelo de la retina, compuesto por axones de diferente diámetro, realizado en el siguiente capítulo.

El aumento del radio de las fibras proporciona un aumento de la velocidad de transmisión del impulso nervioso pero si el ser humano hubiese evolucionado siguiendo esta tendencia para obtener un sistema nervioso rápido y eficiente, nuestros troncos nerviosos serían tan grandes que el cuerpo humano tendría que haber sido diferente para poder albergarlos. Los vertebrados han adoptado otro camino, el de la envoltura de mielina, que al disminuir la capacidad de la membrana del axón, y con ello el tiempo de respuesta, aumenta la velocidad de propagación.

## **7.2 Contribución de la corriente de sodio persistente.**

La influencia de la corriente iónica de sodio persistente  $I_{NaP}$  sobre la propagación del impulso eléctrico fue analizada en un modelo simplificado que contiene las corrientes de sodio, potasio y fuga. De esta manera, al tener solamente cuatro corrientes iónicas, se puede observar mejor la contribución de  $I_{NaP}$ .

El valor de la conductancia de membrana máxima de  $I_{NaP}$  no se ha medido experimentalmente para las células ganglionares de la retina, por lo que se realizaron diferentes variaciones de este parámetro. Se supuso que esta conductancia iónica era cuatro veces mayor en el AIS que en el axón para las células OFF y siete veces mayor para las ON, considerando la misma relación que para la corriente de sodio  $I_{Na}$  [13].

Se puede observar en la Figura 48 como el aumento de la corriente de sodio persistente cambia la respuesta de las células ganglionares, transmitiendo el impulso nervioso a través del axón de maneras diferentes. Como estímulo, se introduce una corriente de 2 nA durante 50 ms al inicio del modelo en la membrana del AIS. El potencial de membrana representado corresponde a la zona central del segmento de axón modelado.

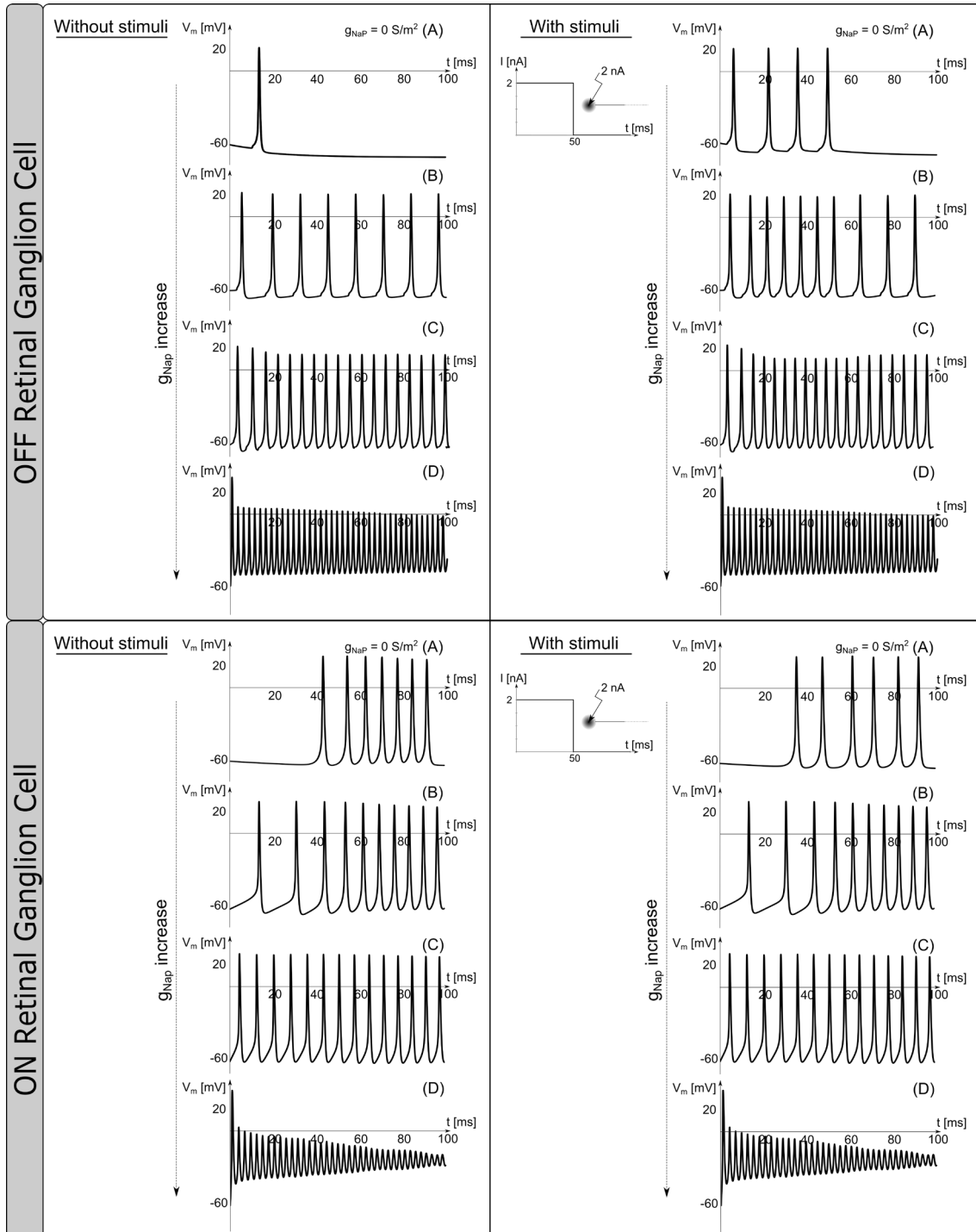


Figura 48. Análisis de la contribución de la corriente  $I_{NaP}$  a la propagación del potencial de acción en las células ganglionares de la retina OFF y ON

Las primeras gráficas de la ilustración anterior, designadas mediante (A), muestran el potencial de acción sin estar presente la corriente de sodio persistente. Después, se representa la contribución de la corriente  $I_{NaP}$  aumentando la constante  $g_{NaP}$ . El ratio 4:1 para  $g_{NaP}$  en AIS y axón se consideró para las células OFF: (B)  $g_{NaP-AIS} = 10 \text{ S/m}^2$  y  $g_{NaP-AXON} = 2.5 \text{ S/m}^2$ ; (C)  $g_{NaP-AIS} = 40 \text{ S/m}^2$  y  $g_{NaP-AXON} = 10 \text{ S/m}^2$ ; (D)  $g_{NaP-AIS} = 1200 \text{ S/m}^2$  y  $g_{NaP-AXON} = 300 \text{ S/m}^2$ . Y el ratio 7:1 para las células ON: (B)  $g_{NaP-AIS} = 50 \text{ S/m}^2$  y  $g_{NaP-AXON} = 300 \text{ S/m}^2$ .

= 7 S/m<sup>2</sup>; (C)  $g_{\text{NaP-AIS}} = 200 \text{ S/m}^2$  y  $g_{\text{NaP-AXON}} = 28 \text{ S/m}^2$ ; (D)  $g_{\text{NaP-AIS}} = 2500 \text{ S/m}^2$  y  $g_{\text{NaP-AXON}} = 350 \text{ S/m}^2$ .

Para el caso de las células ganglionares OFF, sin incluir la corriente de sodio persistente, el potencial de acción solo logra activarse una vez mientras que con estímulo lo hace hasta cuatro veces. Sin embargo, la introducción de la corriente  $I_{\text{NaP}}$  cambió por completo la excitabilidad. Para valores bajos de  $g_{\text{NaP}}$  el impulso eléctrico ya se activa espontáneamente sucesivas veces y el efecto del estímulo exterior todavía es visible. Al aumentar  $g_{\text{NaP}}$ , el efecto de la corriente de sodio persistente predomina frente al de la corriente estimuladora inyectada, siendo este último inapreciable. Y para valores altos de la conductancia de membrana máxima  $g_{\text{NaP}}$ , el potencial de membrana se satura y éste no se propaga de manera correcta.

Algo similar ocurre en las células ON con el mismo estímulo eléctrico exterior al axón. Sin la presencia de  $I_{\text{NaP}}$ , el impulso eléctrico se activa varias veces de manera espontánea haciéndolo antes con la presencia del estímulo de 2 nA. Al introducir el sodio persistente, el potencial de acción logra activarse más rápido cuanto mayor es la conductancia de membrana máxima. De nuevo, con valores muy altos de  $g_{\text{NaP}}$ , el impulso eléctrico se satura de corriente de sodio persistente y deja de propagarse adecuadamente.

Como se ha visto, hemos demostrado en un modelo computacional de un axón amielínico que, variando la contribución de la corriente de sodio persistente al modelo numérico que domina la propagación del impulso eléctrico, se puede causar transiciones entre distintos patrones de activación.

### 7.3 Variación del estímulo eléctrico.

Tras analizar la contribución de la corriente de sodio persistente y ver su gran influencia sobre la activación del impulso eléctrico, además de que no existen datos experimentales lo suficientemente definidos sobre la conductancia máxima de membrana, no se incluye dicha corriente en el análisis que se realiza en este apartado. Por lo tanto, tenemos un modelo numérico que rige la propagación del potencial de membrana mediante ocho corrientes iónicas sobre el que se aplican diferentes electroestimulaciones para analizar la conductividad del impulso eléctrico en profundidad.

Existen estímulos despolarizantes e hiperpolarizantes que se corresponden con corrientes eléctricas positivas y negativas, respectivamente. Los hiperpolarizantes aumentan la diferencia de potencial en la membrana provocando valores menores a -60 mV, en cambio, los despolarizantes disminuyen esta diferencia de potencial. Por lo tanto, con un estímulo despolarizante o umbral el potencial de acción revierte la polaridad de la

membrana (el interior se hace positivo respecto al exterior) y el impulso recorre la célula propagándose a lo largo de la fibra nerviosa. Si el estímulo es hiperpolarizante o subumbral, se provocan cambios de potencial en una región limitada de la célula cerca del lugar de aplicación de la corriente sin llegar al punto umbral que activa la propagación.

Por todo esto, en este análisis se aplicaron diferentes corrientes eléctricas como estímulo exterior tanto en las células ganglionares de la retina OFF como en las ON durante 50 ms. Para poder analizar los tipos de estímulo que se han descrito anteriormente, las corrientes eléctricas introducidas fueron positivas y negativas.

El potencial de membrana, esta vez, se capta en la zona del axón más próxima al AIS para que el estímulo le llegue en el menor tiempo posible y poder reducir el coste computacional. También se representan los correspondientes diagramas de fase que grafican la derivada temporal del potencial de acción frente a dicho potencial.

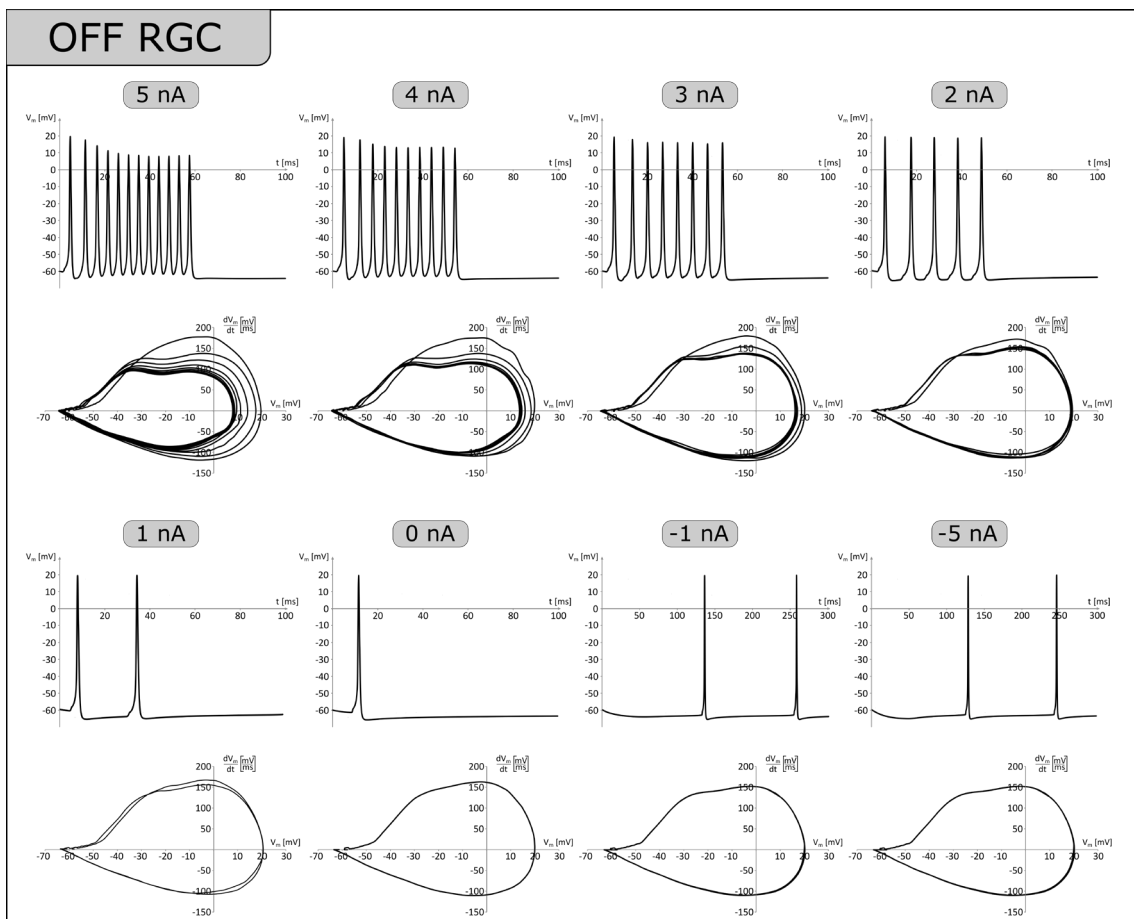


Figura 49. Potencial de acción y diagrama de fase aplicando diferentes corrientes eléctricas en células ganglionares OFF

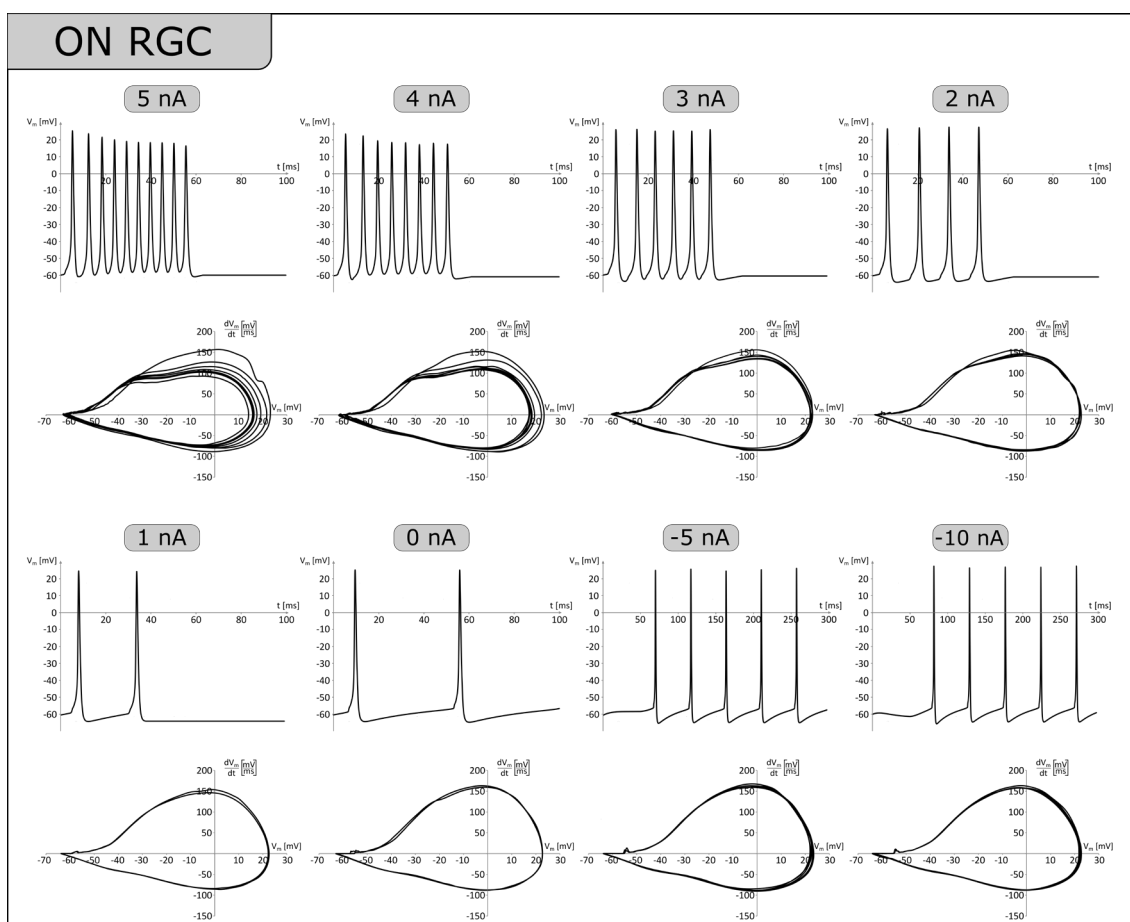


Figura 50. Potencial de acción y diagrama de fase aplicando diferentes corrientes eléctricas en células ganglionares ON

En Figura 49 y 50 se muestra la distinta electrofisiología existente entre ambos tipos de células ganglionares de la retina. Se puede observar que la cantidad de activaciones o disparos que se producen depende del valor de intensidad eléctrica de manera lineal tanto en las células OFF como en las ON cuando el estímulo es despolarizante.

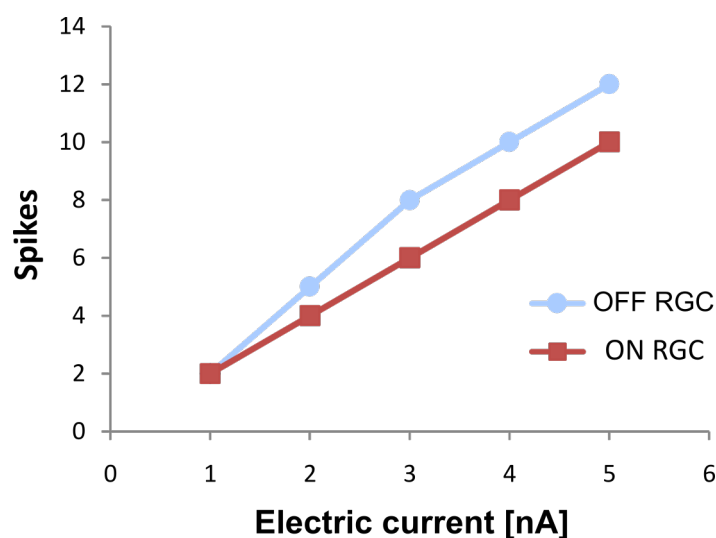


Figura 51. Variación del nº de disparos según el estímulo



Además, durante los estímulos hiperpolarizantes que provoca la corriente negativa, se muestra una disminución de la despolarización durante el tiempo que dura la estimulación seguida de una excitación de rebote después de la hiperpolarización. En este caso, ha sido necesario aumentar el tiempo de la simulación hasta 300 ms y, en el caso de las células ON, aumentar el estímulo negativo para captar visualmente dicho efecto.

## 8. Modelo del haz papilomacular de la retina.

Para completar este estudio y continuar con el modelo realizado de un axón amielínico, se desarrolla un modelo simplificado de la capa de fibras nerviosas de la retina RNFL donde se encuentran este tipo de axones de las células ganglionares.

En la actualidad existen numerosas técnicas de imagen no invasivas que permiten conocer el espesor de las diferentes capas que forman la retina. Una de estas técnicas es la tomografía de coherencia óptica OCT (Optical Coherence Tomography), la cual nos permite visualizar in vivo la capa de fibras nerviosas de la retina [65]. La OCT es uno de los mayores avances tecnológicos en el mundo de la oftalmología, de manera que es la prueba más utilizada para el diagnóstico y seguimiento de múltiples enfermedades de la retina y el nervio óptico [29], [66], [67].

El servicio de oftalmología del Hospital Universitario Miguel Servet realizó la prueba DRI OCT Triton sobre 20 pacientes sanos ( $56.3 \pm 10.74$  años) y nos proporcionó los resultados que muestra la prueba sobre un ojo de cada paciente, obteniendo así los datos del espesor de la capa RFNL en 20 retinas.

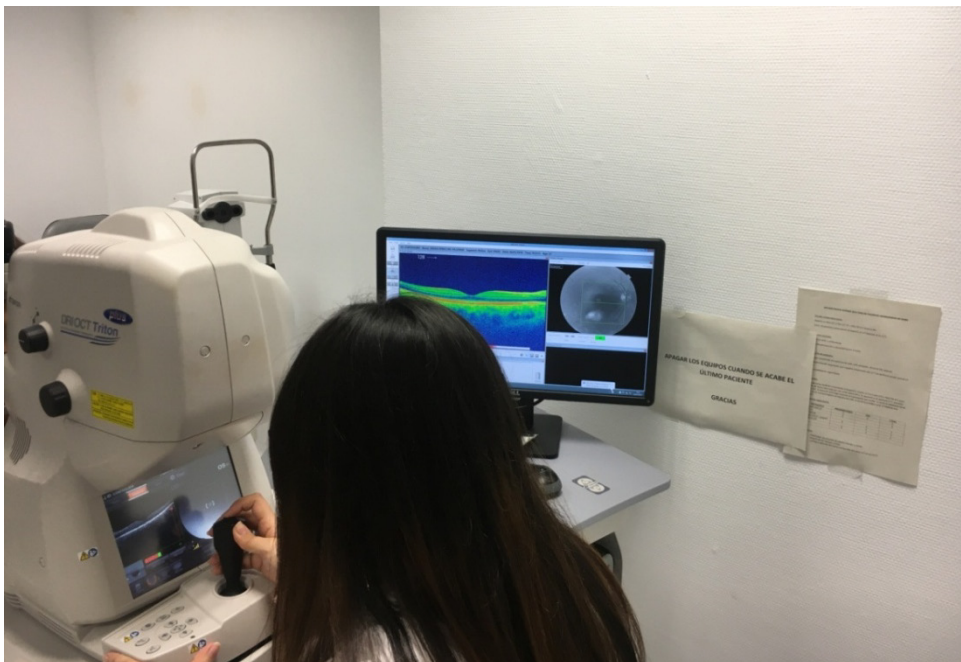


Figura 52. Realización prueba DRI OCT Triton sobre un paciente

El protocolo empleado en esta prueba captura los datos de espesor sobre la zona de la retina que resulta de interés (entre la mácula y el nervio óptico) realizando 26 cortes horizontales y 26 verticales con una separación de 200  $\mu\text{m}$ . A modo de ejemplo, en la Figura 53, se muestra uno de los cortes horizontales realizados durante el protocolo.

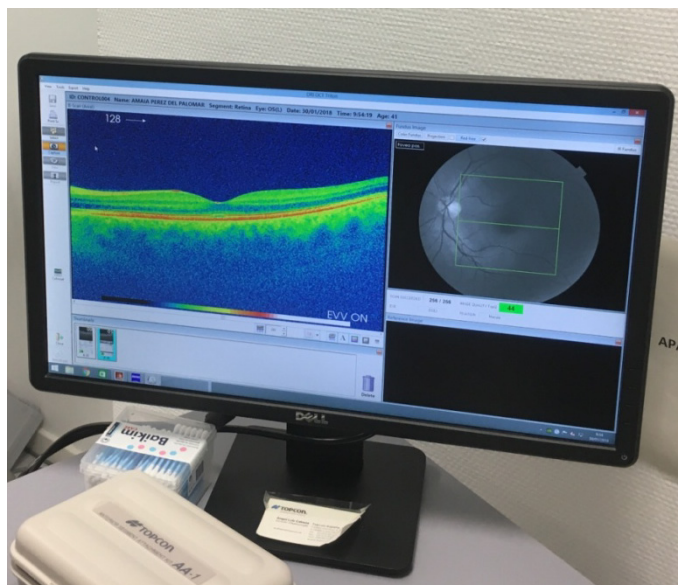


Figura 53. Corte horizontal durante prueba DRI OCT Trion

De esta manera, se consigue formar una rejilla cuyas celdas son de  $200 \times 200 \mu\text{m}$  para obtener un dato de espesor en cada una de las ellas y, por lo tanto, 676 datos en cada medición realizada.

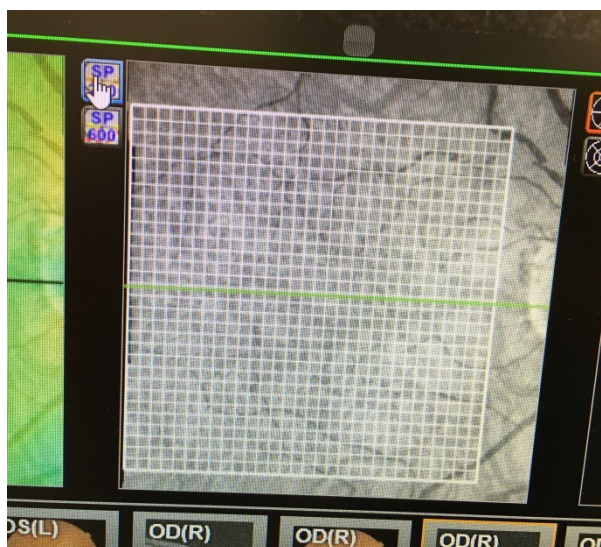


Figura 54. Ejemplo de rejilla sobre la que se realizan los cortes horizontales y verticales

En el protocolo elegido, la línea horizontal central corresponde al haz papilomacular constituido por los axones de las células ganglionares que proceden de la mácula y llegan al borde temporal del nervio óptico mediante un fascículo prácticamente rectilíneo como veremos a continuación.

Haciendo uso de los datos de espesor obtenidos a lo largo del haz papilomacular de la capa de fibras nerviosas para las 20 retinas, se representa dicho espesor a lo largo de un segmento de 1 mm de longitud ya que los axones se encuentran paralelos a lo largo de esta dirección.

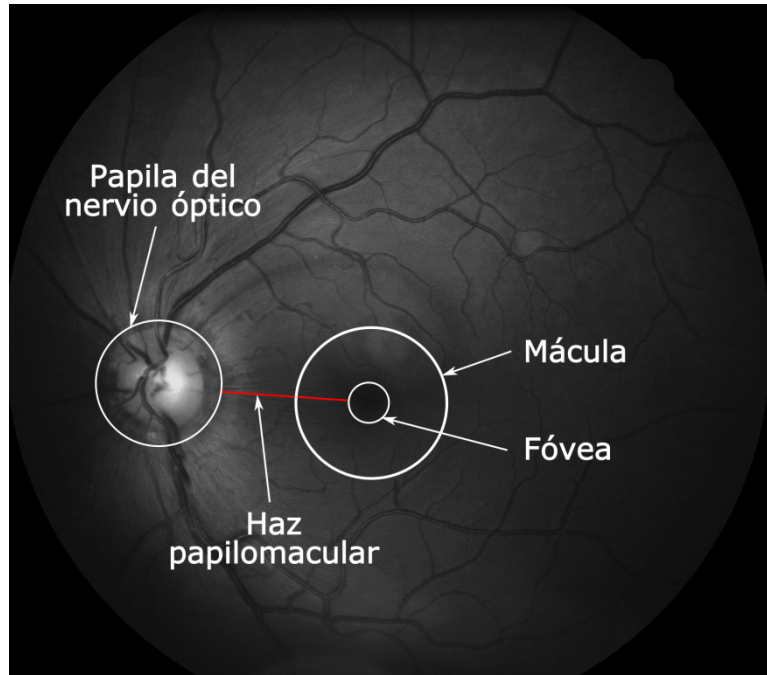


Figura 55. Detalle del haz papilomacular

El espesor de la capa RFNL de cada retina se muestra en la Figura 56 y el valor promedio se utiliza como base de la simplificación para construir el modelo computacional en *COMSOL Multiphysics*. Observando el espesor promedio, se puede asumir un espesor constante en el haz papilomacular.

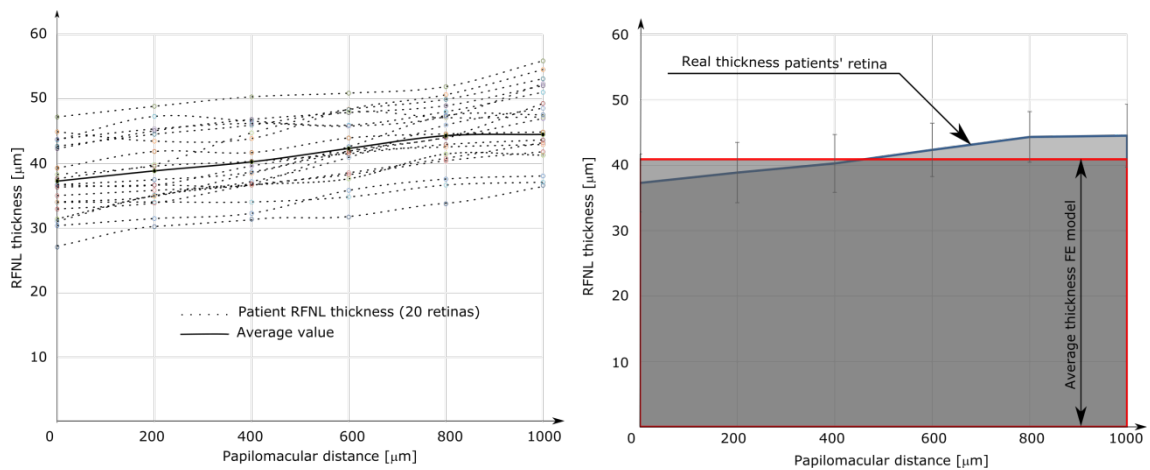


Figura 56. Geometría aproximada para el modelo de retina

Se considera una distribución de 66 axones, de los cuales la mitad se consideraron de células ON y la otra mitad de OFF. Además, se definen diámetros diferentes para estos axones según los hallazgos experimentales [27] obtenidos en donantes con edades comprendidas entre 48 y 84 años. En este estudio se muestra la distribución de los axones en la capa de fibras nerviosas en diversas zonas de la retina humana, entre las que se encuentra el haz papilomacular. Se puede ver que la mayor cantidad de axones tienen un diámetro comprendido entre 0.2 y 0.4  $\mu\text{m}$ .

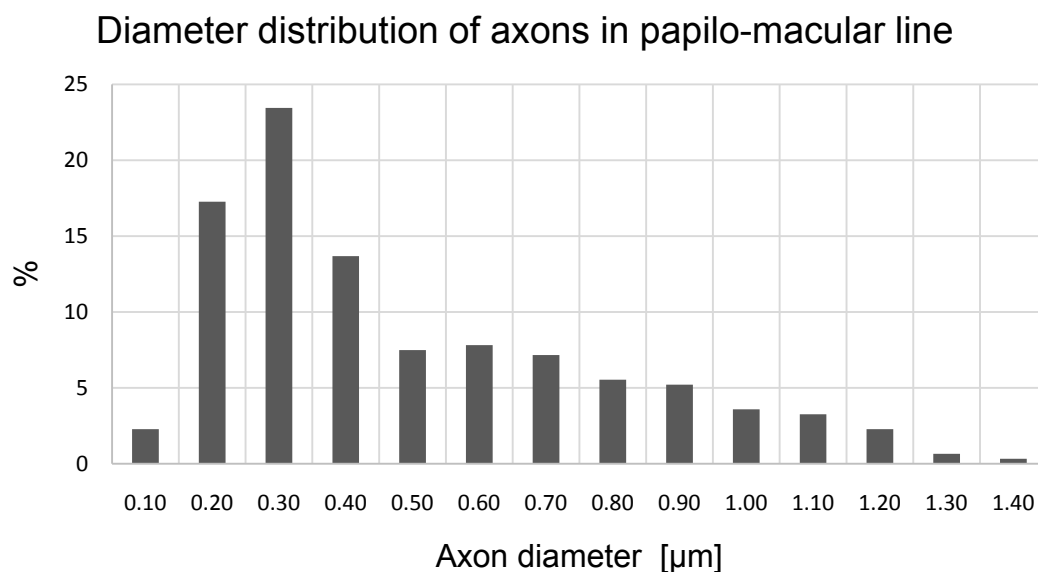


Figura 57. Distribución de diámetros de los axones en el haz papilomacular

Con todo ello, tenemos el modelo computacional de la capa de fibras nerviosas de la retina para un pequeño segmento situado en el haz papilomacular. Como ya se ha comentado, dicho modelo de  $40\ \mu\text{m}$  de espesor se encuentra formado por 66 axones amielínicos idénticos al descrito en el punto anterior salvo que, ahora, existen diferentes diámetros.

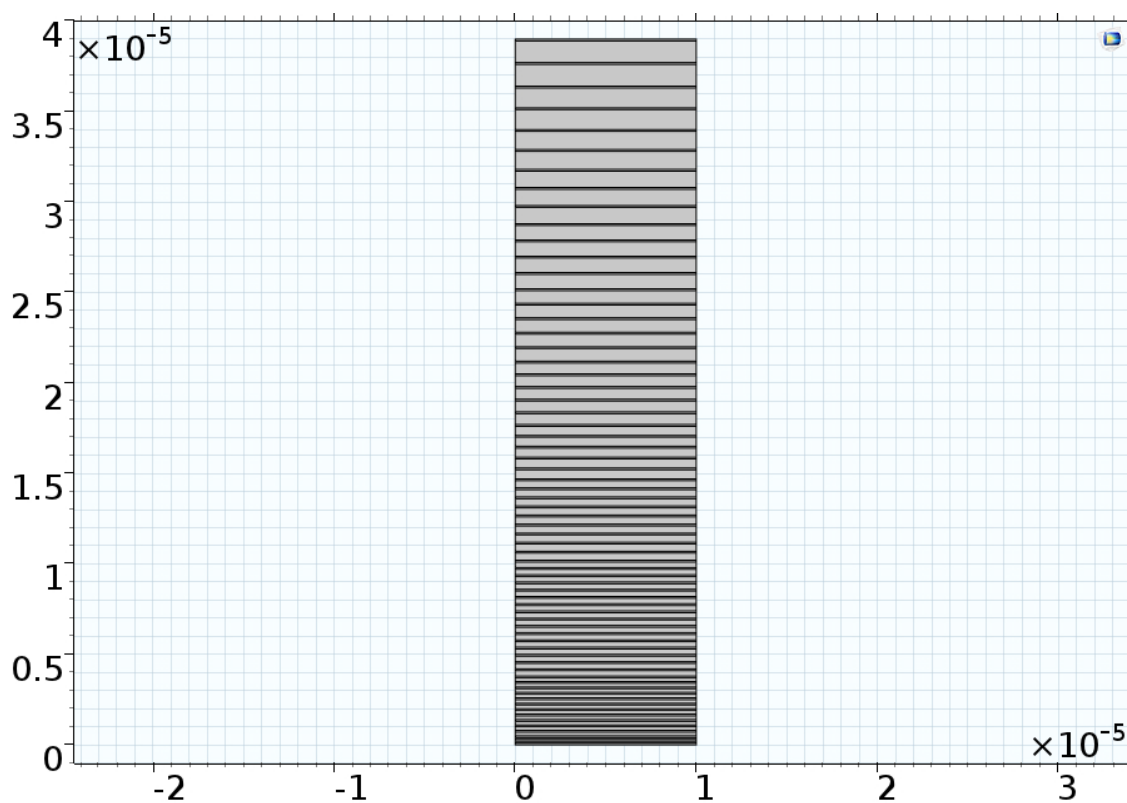


Figura 58. Modelo capa de fibras nerviosas, segmento de longitud  $10\ \mu\text{m}$

Dado que este es un modelo complejo, se debe establecer un compromiso entre coste computacional y calidad de la malla para que el tiempo de simulación factible. Por ello, fijamos el tamaño mínimo de elemento a  $0.01\ \mu\text{m}$  y el máximo a  $0.15\ \mu\text{m}$ . La tasa de crecimiento máxima de elemento es 1.35, el factor de curvatura 0.3 y la resolución de regiones estrechas 0.85.

Para ilustrar el mallado realizado sobre este modelo de la capa de fibras nerviosas de la retina, mostramos a modo de ejemplo la malla ejecutada en los axones más grandes y más pequeños del modelo. El número de axones con diámetro máximo ( $1.2\ \mu\text{m}$ ) presentes en el modelo, como muestra la Figura 59, es dos. También hay presentes dos axones con el diámetro mínimo que coincide con el espesor dado al medio extracelular ( $0.1\ \mu\text{m}$ ) entre axones.

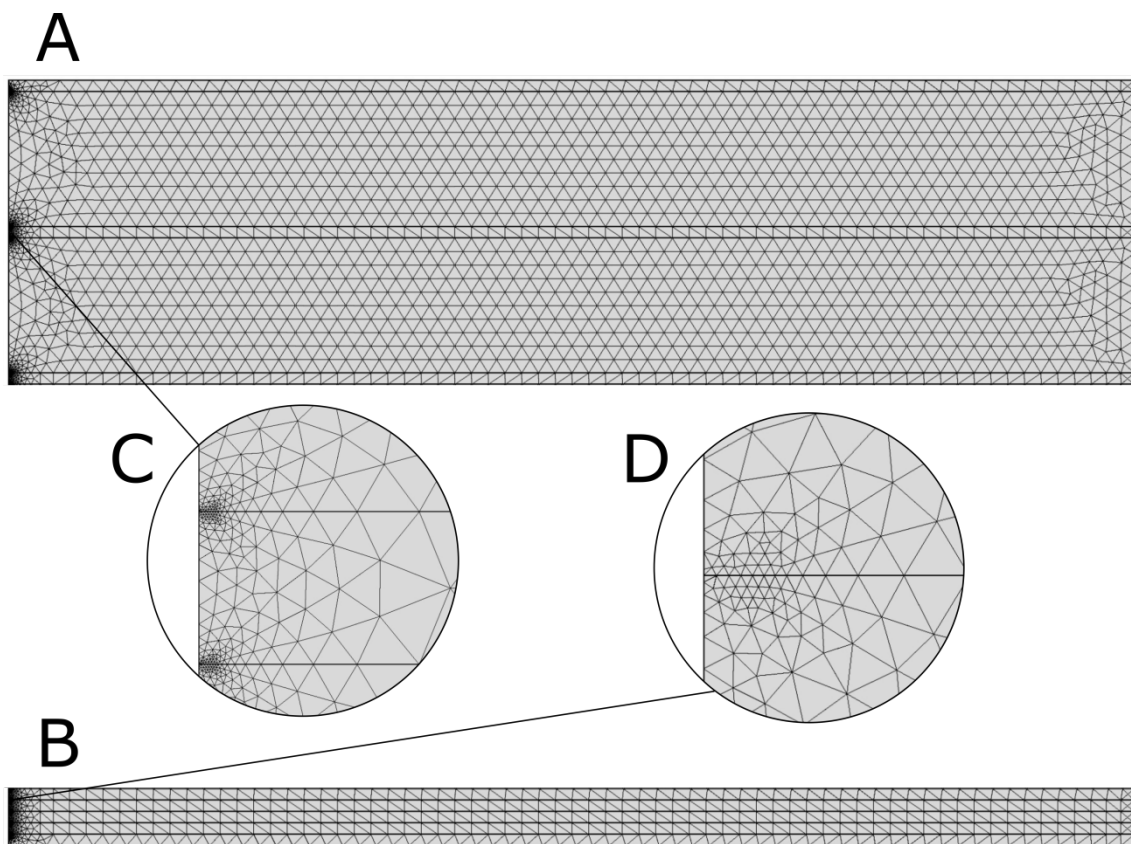


Figura 59. Malla modelo retina.  
A) Axones con diámetro  $1.2\ \mu\text{m}$ . B) Axones con diámetro  $0.1\ \mu\text{m}$ .  
C) y D) Detalle malla en contorno de aplicación  $\Delta V$

La malla completa consiste en 90635 elementos triangulares de dominio y 14165 de contorno. Con ello, tenemos un tiempo de simulación de 5 horas.

Para visualizar los resultados obtenidos en diferentes zonas del modelo, colocamos sondas que capturan, tanto en el AIS como en el axón, el potencial de acción de la membrana  $V_m$  para distintos tamaños de axón.



Se muestra el potencial de acción del axón que se encuentra en la parte inferior del modelo cuyo diámetro es  $0.1\ \mu\text{m}$  y corresponde a una célula ganglionar de la retina ON. También representamos la conductividad del impulso eléctrico de un axón intermedio OFF con diámetro  $0.7\ \mu\text{m}$ . Y por último, el axón superior del modelo de la capa de fibras correspondiente a una célula ganglionar OFF y diámetro  $1.2\ \mu\text{m}$ .

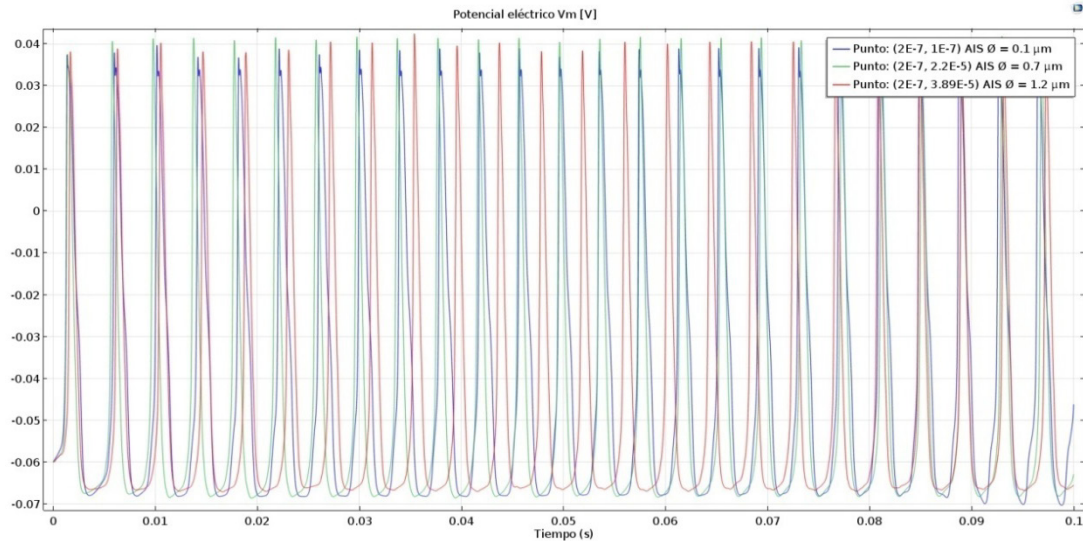


Figura 60. Potencial de membrana  $V_m$  [V] en tres AIS de diferente diámetro

Vemos que apenas existen diferencias en la forma en que se propaga el impulso nervioso en la zona correspondiente al AIS. Únicamente cabe destacar que el potencial de acción correspondiente al axón de mayor diámetro tiene una velocidad de activación algo inferior al resto.

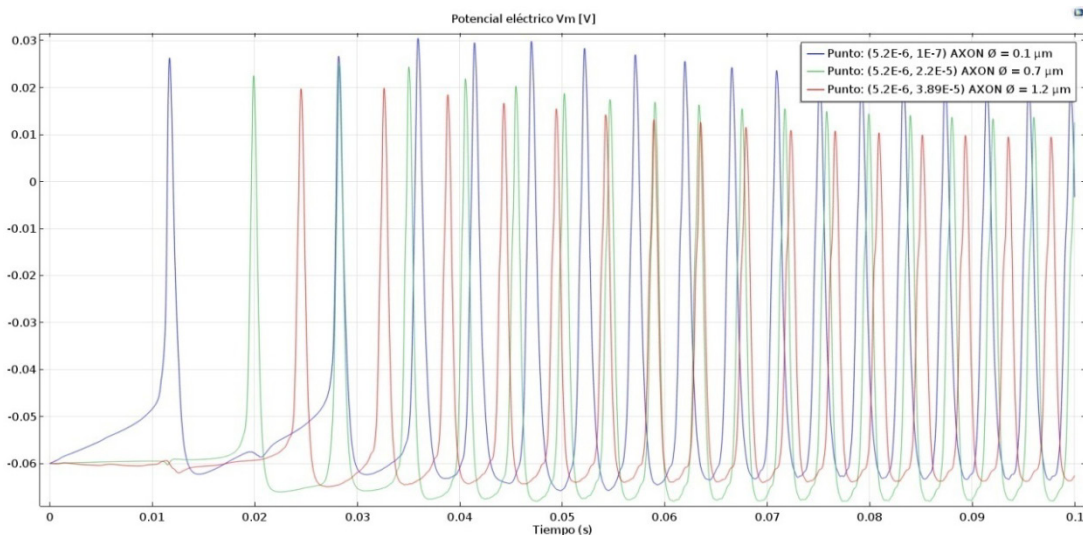


Figura 61. Potencial de membrana  $V_m$  [V] en tres axones de diferente diámetro

Sin embargo, se puede observar en la Figura 61 como el potencial de acción en el axón sí que depende de la zona del modelo. Se muestra la complejidad del modelo ya que el potencial de acción se ve afectado por la presencia de los

axones contiguos, especialmente, al inicio de la simulación. Aunque todos los axones se encuentran estimulados de la misma manera, vemos como los axones OFF de diámetros 0.7 y 1.2  $\mu\text{m}$  no han sido capaces de activarse hasta los 0.02 segundos. Mientras que el axón ON ha comenzado la propagación en 0.01 segundos pero, tras este primer pico, no logra superar el umbral de activación retrasando la aparición del segundo pico. Por otro lado, se aprecia como la amplitud presenta su máximo en los picos iniciales para después disminuir hasta un valor constante. Este valor de amplitud constante que se alcanza en el estado estacionario es mayor cuanto menor es el diámetro del axón.

Finalmente, se muestra el fenómeno de propagación del impulso eléctrico en el modelo completo de tal manera que se puede ver como se ve modificado el potencial eléctrico en los dominios intracelular y extracelular:

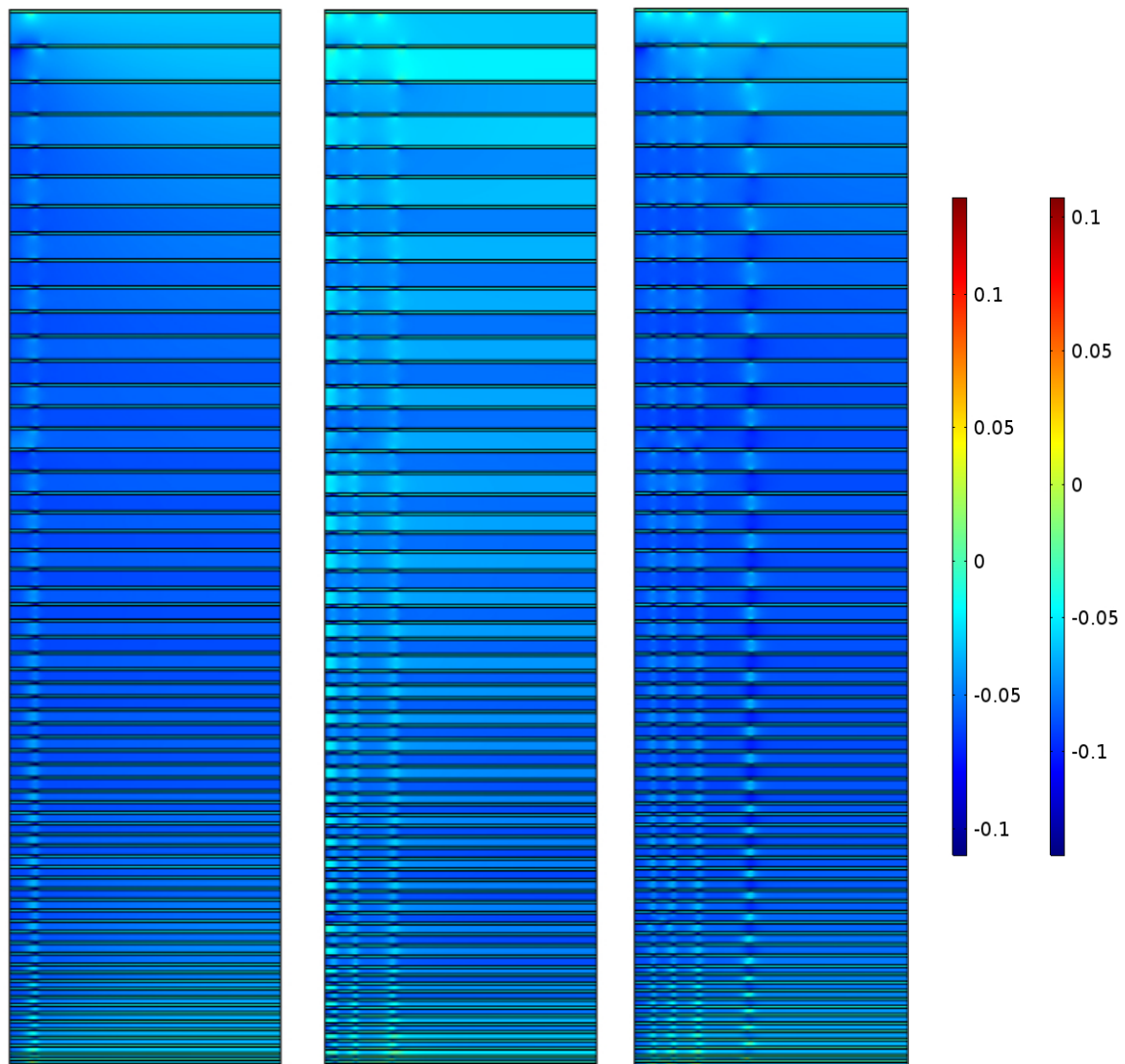


Figura 62. Propagación del potencial de acción en tres instantes diferentes.  
Leyenda: izquierda  $V_e$  [V], derecha:  $V_i$  [V]



## 9. Conclusiones.

La realización de este proyecto supone un avance en el conocimiento de la conductividad axonal en la capa de fibras nerviosas de la retina ya que se modelaron dos clases principales de células ganglionares, OFF y ON. Los modelos incorporan formulaciones biofísicamente precisas de todos los canales iónicos presentes en la membrana que separa el medio intracelular del extracelular. Se tuvieron en cuenta las diferencias existentes entre las regiones celulares funcionales, el AIS y el axón.

Los modelos neuronales se formulan normalmente utilizando múltiples ecuaciones diferenciales ordinarias no lineales que contienen gran cantidad de parámetros. Por lo tanto, el conocimiento limitado de los mecanismos que rigen el comportamiento de los canales iónicos en las células ganglionares de la retina supone un gran problema que hace difícil restringir los parámetros del modelo a un rango fisiológicamente relevante. A diferencia de los modelos existentes hasta la fecha [3], [11], el modelo computacional propuesto es el único que engloba todas las corrientes iónicas presentes en la propagación del impulso eléctrico.

Por un lado, se ha comprobado que las diferencias en las propiedades de los canales iónicos entre las células OFF y ON hacen que cada tipo pueda exhibir patrones de activación diferentes en respuesta a entradas idénticas. Y por otro lado, gracias a los análisis realizados, se ha visto como la velocidad de propagación del impulso eléctrico aumenta con el diámetro del axón que recorre pero lo hace de manera leve ya que el tamaño de los axones presentes en la capa de fibras nerviosas de la retina no tiene una gran variación.

También se obtiene como conclusión que la cantidad de activaciones o disparos que se producen depende linealmente del valor de intensidad eléctrica introducida como estímulo despolarizante. Y cuando el estímulo es hiperpolarizante, se produce una disminución de la despolarización durante la aplicación del estímulo seguida de una excitación de rebote después de la hiperpolarización.

Dado que la descripción completa y definitiva de estas dos clases de células ganglionares aún no se ha realizado debido a su gran diversidad en propiedades intrínsecas y morfológicas, nuestro trabajo representa un gran avance en la reconstrucción de las actividades eléctricas presentes en dichas células y mejora el conocimiento de los mecanismos iónicos subyacentes a la activación del potencial de acción. La comprensión de las propiedades intrínsecas de las células ganglionares de la retina es de vital importancia para mejorar la estimulación protésica visual.

Además, se propone un modelo completo de la capa de fibras nerviosas de la retina humana por superposición de numerosos axones. La geometría de este modelo fue obtenida tras realizar un estudio de tomografía de coherencia óptica sobre varios pacientes. Esta técnica de imagen no invasiva nos permite visualizar el espesor de las diferentes capas que componen la retina.

Cabe destacar que la mayoría de la información obtenida en nuestros resultados es difícil o imposible de medir utilizando técnicas experimentales actuales. Por lo tanto, nuestro enfoque de modelado aporta información relevante sobre la contribución de las actividades intrínsecas en la codificación neuronal para una amplia gama de estímulos eléctricos.

## **10. Trabajos futuros.**

Este proyecto es un primer paso en el conocimiento de la propagación del impulso eléctrico y en el desarrollo de modelos computacionales que permitan predecir el comportamiento de las células ganglionares de la retina frente a electroestimulación.

Las futuras líneas de investigación en la simulación de la conductividad axonal como continuación de este trabajo podrían ser:

- Expandir el análisis a otros tipos de células ganglionares de la retina con el fin de contribuir a la comprensión de la codificación de la retina y el procesamiento de la información visual.
- Construcción de un modelo tridimensional de la capa de fibras nerviosas de la retina mediante métodos multiescala.
- Analizar la conductividad del potencial de acción en fibras que contengan mielina.
- Caracterización de modelos de daño que debiliten la funcionalidad de las fibras provocando la degeneración axonal.
- Modelos de evolución del espesor de la capa de fibras nerviosa a lo largo del tiempo en pacientes con enfermedades neurodegenerativas.

## 11. Bibliografía.

- [1] M. S. Humayun *et al.*, "Visual perception in a blind subject with a chronic microelectronic retinal prosthesis," *Vision Res.*, vol. 43, no. 24, pp. 2573–2581, 2003.
- [2] K. Loizos, G. Lazzi, J. S. Lauritzen, J. Anderson, B. W. Jones, and R. Marc, "A multi-scale computational model for the study of retinal prosthetic stimulation," *Conf. Proc. ... Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc. Annu. Conf.*, vol. 2014, pp. 6100–6103, 2014.
- [3] A. L. Hodgkin and A. F. Huxley, "A quantitative description of membrane current and its applicaiton to conduction and excitation in nerve," *J Physiol*, vol. 117, no. 4, pp. 500–544, 1952.
- [4] S. Elia, P. Lamberti, and V. Tucci, "A Finite Element Model for The Axon of Nervous Cells," *COMSOL Eur. Conf.*, pp. 1–7, 2009.
- [5] J. Martinek, Y. Stickler, M. Reichel, W. Mayr, and F. Rattay, "A novel approach to simulate Hodgkin-Huxley-like excitation with COMSOL Multiphysics," *Artif. Organs*, vol. 32, no. 8, pp. 614–619, 2008.
- [6] B. Tahayori, H. Meffin, S. Dokos, A. N. Burkitt, and D. B. Grayden, "Modeling extracellular electrical stimulation: II. Computational validation and numerical results.," *J. Neural Eng.*, vol. 9, no. 6, p. 065006, 2012.
- [7] R. Appali, S. Petersen, J. Gimsa, and U. Van Rienen, "3D-Simulation of Action Potential Propagation in a Squid Giant Axon," *Small*, pp. 1–6, 2009.
- [8] C. Moulin *et al.*, "A new 3-D finite-element model based on thin-film approximation for microelectrode array recording of extracellular action potential," *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 55, no. 2, pp. 683–692, 2008.
- [9] D. Henderson and R. F. Miller, "Evidence for low-voltage-activated (LVA) calcium currents in the dendrites of tiger salamander retinal ganglion cells," *Vis. Neurosci.*, vol. 20, no. 2, pp. 141–152, 2003.
- [10] A. Barriga-Rivera *et al.*, "High-amplitude electrical stimulation can reduce elicited neuronal activity in visual prosthesis," *Sci. Rep.*, vol. 7, no. January, pp. 1–13, 2017.
- [11] J. F. Fohlmeister and R. F. Miller, "Impulse Encoding Mechanisms of Ganglion Cells in the Tiger Salamander Retina," pp. 1935–1947, 1997.
- [12] G. Benison, J. Keizer, L. M. Chalupa, and D. W. Robinson, "Modeling temporal behavior of postnatal cat retinal ganglion cells," *J. Theor. Biol.*, vol. 210, no. 2, pp. 187–199, 2001.
- [13] T. Guo *et al.*, "Electrical activity of ON and OFF retinal ganglion cells: a modelling study," *J. Neural Eng.*, vol. 13, no. 2, p. 025005, 2016.
- [14] T. Kameneva, H. Meffin, and A. N. Burkitt, "Modelling intrinsic electrophysiological properties of on and off retinal ganglion cells," *J. Comput. Neurosci.*, vol. 31, no. 3, pp. 547–561, 2011.
- [15] M. I. Maturana, T. Kameneva, A. N. Burkitt, H. Meffin, and D. B. Grayden, "The effect of morphology upon electrophysiological responses of retinal ganglion cells: Simulation results," *J. Comput. Neurosci.*, vol. 36, no. 2, pp. 157–175, 2014.
- [16] G. J. Suanning, N. H. Lovell, and T. Lehmann, "Neuromodulation of the retina from the suprachoroidal space: The Phoenix 99 implant," *IEEE 2014 Biomed. Circuits Syst. Conf. BioCAS 2014 - Proc.*, pp. 256–259,

- 2014.
- [17] R. K. Shepherd, M. N. Shivdasani, D. A. X. Nayagam, C. E. Williams, and P. J. Blamey, "Visual prostheses for the blind," *Trends Biotechnol.*, vol. 31, no. 10, pp. 562–571, 2013.
- [18] J. F. Rizzo *et al.*, "Retinal prosthesis: An encouraging first decade with major challenges ahead: Editorial," *Ophthalmology*, vol. 108, no. 1, pp. 13–14, 2001.
- [19] J. Delbeke, D. Pins, G. Michaux, W.-D. MC, S. Parrini, and C. Veraart, "Electrical stimulation of anterior visual pathways in retinitis pigmentosa. TL - 42," *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 42 VN-r, no. 1, pp. 291–297, 2001.
- [20] C. Veraart *et al.*, "Visual sensations produced by optic nerve stimulation using an implanted self-sizing spiral cuff electrode," *Brain Res.*, vol. 813, no. 1, pp. 181–186, 1998.
- [21] E. Fernández *et al.*, "Development of a cortical visual neuroprosthesis for the blind: The relevance of neuroplasticity," *J. Neural Eng.*, vol. 2, no. 4, 2005.
- [22] D. Ghezzi, "Retinal prostheses: Progress towards the next generation implants," *Front. Neurosci.*, vol. 9, no. JUL, pp. 1–6, 2015.
- [23] M. S. Humayun *et al.*, "Interim results from the international trial of second sight's visual prosthesis," *Ophthalmology*, vol. 119, no. 4, pp. 779–788, 2012.
- [24] E. Stingl, K. Zrenner, "Artificial vision with wirelessly powered subretinal electronic implant alpha-IMS," pp. 1–8, 2013.
- [25] E. Zrenner, "Will retinal implants restore vision?," *Science (80-. )*, vol. 295, no. 5557, pp. 1022–1025, 2002.
- [26] Y. H. L. Luo and L. da Cruz, "The Argus® II Retinal Prosthesis System," *Prog. Retin. Eye Res.*, vol. 50, pp. 89–107, 2016.
- [27] T. FitzGibbon and S. F. Taylor, "Mean retinal ganglion cell axon diameter varies with location in the human retina," *Jpn. J. Ophthalmol.*, vol. 56, no. 6, pp. 631–637, 2012.
- [28] R. C. Sergott, E. Frohman, R. Glanzman, and A. AL-Sabbagh, "The role of optical coherence tomography in multiple sclerosis: Expert panel consensus," *J. Neurol. Sci.*, vol. 263, no. 1–2, pp. 3–14, 2007.
- [29] E. Frohman *et al.*, "Optical coherence tomography in multiple sclerosis," *Lancet Neurol.*, vol. 5, no. 10, pp. 853–863, 2006.
- [30] T. W. Berger, J. J. Granacki, V. Z. Marmarelis, B. J. Sheu, and A. R. Tanguay, "Brain-implantable biomimetic electronics as neural prosthetics," *Int. IEEE/EMBS Conf. Neural Eng. NER*, vol. 2003–Janua, no. 7, pp. 108–111, 2003.
- [31] J. Wang, Y. Zhao, X. Chai, and Q. Ren, "Micro-stimulator circuitry design for visual prosthesis based on optic nerve stimulation in artificial vision," *Int. Conf. Signal Process. Proceedings, ICSP*, vol. 4, pp. 2–5, 2007.
- [32] D. J. Dilorenzo, D. J. Edell, M. J. Koris, and R. R. Riso, "Chronic Intraneural Electrical Stimulation For Prosthetic Sensory Feedback," pp. 116–119, 2003.
- [33] J. Patrick Reilly and A. M. Diamant, *Electrostimulation: Theory, Applications, and Computational Models*, MA: Artech. Boston, 2011.
- [34] H. V. Rivera, A. Colino, J. Muñoz, and H. Vara, "Short-term synaptic plasticity Plasticidad sináptica a corto plazo," no. March 2002, 2016.

- [35] A. del Abril, Á. A. Caminero, E. Ambrosio, C. García, M. R. de Blas, and J. M. de Pablo, *Fundamentos biológicos de la conducta*, Sanz y Tor. Madrid, 2005.
- [36] H. Kasi, W. Hasenkamp, G. Cosendai, A. Bertsch, and P. Renaud, "Simulation of epiretinal prostheses - evaluation of geometrical factors affecting stimulation thresholds.," *J. Neuroeng. Rehabil.*, vol. 8, p. 44, 2011.
- [37] P. G. Patil and D. A. Turner, "The Development of Brain-Machine Interface Neuroprosthetic Devices," *Neurotherapeutics*, vol. 5, no. 1, pp. 137–146, 2008.
- [38] D. Andreu, D. Guiraud, and G. Souquet, "A distributed architecture for activating the peripheral nervous system.," *J. Neural Eng.*, vol. 6, no. 2, p. 026001, 2009.
- [39] S. Micera, J. Carpaneto, and S. Raspopovic, "Control of hand prosthesis using peripheral information," *Biomed. Eng. IEEE Rev.*, vol. 3, pp. 48–68, 2010.
- [40] F. Rattay, "Analysis of Models for External Stimulation of Axons," *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. BME-33, no. 10, pp. 974–977, 1986.
- [41] H. Meffin, B. Tahayori, D. B. Grayden, and A. N. Burkitt, "Modeling extracellular electrical stimulation: I. Derivation and interpretation of neurite equations.," *J. Neural Eng.*, vol. 9, no. 6, p. 065005, 2012.
- [42] L. A. Cartee and R. Plonsey, "The Transient Subthreshold Response of Spherical and Cylindrical Cell Models to Extracellular Stimulation," *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 39, no. 1, pp. 76–85, 1992.
- [43] P. Bauer, "Multiscale modeling via split-step methods in neural firing," pp. 1–23, 2017.
- [44] J.-M. Jin, *The Finite Element Method in Electromagnetics*, Wiley. New York, 2014.
- [45] M. Salazar-Palma, T. K. Sarkar, L.-E. García-Castillo, T. Roy, and A. Djordjevic, *Iterative and Self-Adaptive Finite-Elements in Electromagnetic Modeling*. Norwood: Artech House Publishers, 1998.
- [46] A. C. Polycarpou, *Introduction to the finite element method in electromagnetics*, vol. 1. 2005.
- [47] B. Volgyi, S. Chheda, and S. A. Bloomfield, "Tracer coupling patterns of the ganglion cell subtypes in the mouse retina," *J. Comp. Neurol.*, vol. 512, no. 5, pp. 664–687, 2009.
- [48] R. L. Rockhill, F. J. Daly, M. a MacNeil, S. P. Brown, and R. H. Masland, "The diversity of ganglion cells in a mammalian retina.," *J. Neurosci.*, vol. 22, no. 9, pp. 3831–3843, 2002.
- [49] D. J. Margolis and P. B. Detwiler, "Different mechanisms generate maintained activity in ON and OFF retinal ganglion cells.," *J. Neurosci.*, vol. 27, no. 22, pp. 5994–6005, 2007.
- [50] T. Gollisch and M. Meister, "Eye Smarter than Scientists Believed: Neural Computations in Circuits of the Retina," *Neuron*, vol. 65, no. 2, pp. 150–164, 2010.
- [51] B. B. J. O'Brien *et al.*, "Intrinsic physiological properties of cat retinal ganglion cells," *J. Physiol.*, vol. 538, no. 2002, pp. 787–802, 2002.
- [52] R. C. S. Wong, S. L. Cloherty, M. R. Ibbotson, and B. J. O'Brien, "Intrinsic physiological properties of rat retinal ganglion cells with a comparative analysis," *J. Neurophysiol.*, vol. 108, no. 7, pp. 2008–2023, 2012.

- [53] M. Biel, C. Wahl-Schott, S. Michalakis, and X. Zong, "Hyperpolarization-Activated Cation Channels: From Genes to Function," *Physiol. Rev.*, vol. 89, no. 3, pp. 847–885, 2009.
- [54] R. Surges, T. M. Freiman, and T. J. Feuerstein, "Input Resistance Is Voltage Dependent Due to Activation of Ih Channels in Rat CA1 Pyramidal Cells," *J. Neurosci. Res.*, vol. 76, no. 4, pp. 475–480, 2004.
- [55] D. A. McCormick and H. Papet, "Properties of a hyperpolarization-activated cation current and its role in rhythmic oscillation in thalamic relay neurones," pp. 291–318, 1990.
- [56] J. D. T. Engbers, D. Anderson, R. Tadayonnejad, W. H. Mehaffey, M. L. Molineux, and R. W. Turner, "Distinct roles for IT and IH in controlling the frequency and timing of rebound spike responses," *J. Physiol.*, vol. 589, no. 22, pp. 5391–5413, 2011.
- [57] A. Destexhe, M. Neubig, D. Ulrich, and J. Huguenard, "Dendritic low-threshold calcium currents in thalamic relay cells," *J. Neurosci.*, no. 18, pp. 3574–3588, 1998.
- [58] P. Mitra and R. F. Miller, "Mechanism underlying rebound excitation in retinal ganglion cells," *Vis. Neurosci.*, vol. 24, no. 5, pp. 709–731, 2007.
- [59] D. J. Margolis, A. J. Gartland, T. Euler, and P. B. Detwiler, "Dendritic calcium signaling in ON and OFF mouse retinal ganglion cells," *J. Neurosci.*, vol. 30, no. 21, pp. 7127–7138, 2010.
- [60] T. Tabata and A. T. Ishida, "Transient and sustained depolarization of retinal ganglion cells by I-h," *J. Neurophysiol.*, vol. 75, no. 5, pp. 1932–1943, 1996.
- [61] X. J. Wang, J. Rinzel, and M. A. Rogawski, "A model of the T-type calcium current and the low-threshold spike in thalamic neurons.," *J. Neurophysiol.*, vol. 66, no. 3, pp. 839–50, 1991.
- [62] Y. Fukuda, M. Watanabe, K. Wakakuwa, H. Sawai, and K. Morigiwa, "Intraretinal axons of ganglion cells in the Japanese monkey (*Macaca fuscata*): conduction velocity and diameter distribution," *Neurosci. Res.*, vol. 6, no. 1, pp. 53–71, 1988.
- [63] S. G. Waxman, "Determinants of conduction velocity in myelinated nerve fibers.," *Muscle Nerve*, vol. 3, no. 2, pp. 141–150, 1980.
- [64] F. Cussó Pérez, C. López Martínez, and R. Villar Lázaro, *Fundamentos físicos de los procesos biológicos*, Vol. III. Club Universitario, 2014.
- [65] Á. Vidal-Jordana, J. Sastre-Garriga, and X. Montalban, "Tomografía de coherencia óptica en esclerosis múltiple," *Rev. Neurol.*, vol. 54, no. 9, pp. 556–563, 2012.
- [66] J. C. Downs, "Optic nerve head biomechanics in aging and disease," *Exp. Eye Res.*, vol. 133, pp. 19–29, 2015.
- [67] A. Petzold *et al.*, "Optical coherence tomography in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis," *Lancet Neurol.*, vol. 9, no. 9, pp. 921–932, 2010.

## 12. Índice de figuras.

Figura 1. Anatomía del ojo humano .....	8
Figura 2. Anatomía de la retina. a) Células que intervienen en la visión.....	9
Figura 3. Sistema visual humano .....	10
Figura 4. Estructura general de una neurona .....	11
Figura 5. Propuesta de retina artificial .....	13
Figura 6. Fases del potencial de acción .....	15
Figura 7. Diagrama de una sinapsis química axodendrítica .....	16
Figura 8. Modos de estimulación.....	17
Figura 9. Modelo cilíndrico del axón, segmento de longitud 20 $\mu\text{m}$ .....	18
Figura 10. Malla (modelo 3D), segmento de longitud 20 $\mu\text{m}$ .....	19
Figura 11. Modelo eléctrico del axón [41].....	19
Figura 12. Condiciones de contorno (modelo 3D).....	22
Figura 13. Caso 1: potencial de membrana $V_m$ [mV] con estimulación longitudinal $n_0 = 0$ .....	23
Figura 14. Caso 1: comparación resultados para estimulación longitudinal $n_0 = 0$ .....	23
Figura 15. Caso 1: potencial de membrana $V_m$ [mV] con estimulación transversal $n_0 = 1$ .....	23
Figura 16. Caso 1: potencial de membrana $V_m$ [mV] con estimulación transversal $n_0 = 2$ .....	24
Figura 17. Caso 1: comparación resultados para estimulación transversal $n_0 = 1$ y $n_0 = 2$ .....	24
Figura 18. Caso 2: potencial de membrana $V_m$ [mV] con estimulación longitudinal $n_0 = 0$ .....	24
Figura 19. Caso 2: comparación resultados para estimulación longitudinal $n_0 = 0$ .....	25
Figura 20. Caso 2: potencial de membrana $V_m$ [mV] con estimulación transversal $n_0 = 1$ .....	25
Figura 21. Caso 2: potencial de membrana $V_m$ [mV] con estimulación transversal $n_0 = 2$ .....	25
Figura 22. Caso 2: comparación resultados para estimulación transversal $n_0 = 1$ y $n_0 = 2$ .....	26
Figura 23. Estructura simplificada de un axón [4].....	27



Figura 24. Modelo axisimétrico del axón, segmento de longitud 5 $\mu\text{m}$ .....	28
Figura 25. Malla (modelo axisimétrico).....	29
Figura 26. Modelo eléctrico de la membrana .....	30
Figura 27. Condiciones de contorno (modelo axisimétrico).....	32
Figura 28. Caso 1: potencial de membrana $V_m$ [V] con estímulo 1 nA/m .....	34
Figura 29. Caso 1: potencial de membrana $V_m$ [V] con estímulo 10 nA/m .....	34
Figura 30. Caso 1: mapa de potencial en tres instantes diferentes con estímulo 10 nA/m.....	35
Figura 31. Caso 1: potencial de membrana $V_m$ [V] con estímulo 300 nA/m .....	35
Figura 32. Caso 1: mapa de potencial en tres instantes diferentes con estímulo 300 nA/m.....	36
Figura 33. Caso 2: potencial de membrana $V_m$ [V] con $\Delta V = -50$ mV .....	36
Figura 34. Caso 2: potencial de membrana $V_m$ [V] con $\Delta V = -45$ mV .....	37
Figura 35. Caso 2: mapa de potencial en tres instantes diferentes con $\Delta V = -45$ mV.....	37
Figura 36. Esquema de la estructura de una célula ganglionar de la retina .....	40
Figura 37. Modelo axón amielínico, segmento de longitud 10 $\mu\text{m}$ .....	41
Figura 38. Malla modelo axón amielínico .....	42
Figura 39. Condiciones de contorno aplicadas al modelo .....	46
Figura 40. Células OFF: potencial de membrana $V_m$ [V] con $\Delta V = -60$ mV .....	47
Figura 41. Células OFF: potencial de membrana $V_m$ [V] con $\Delta V = -45$ mV .....	48
Figura 42. Células OFF: potencial de membrana $V_m$ [V] con $\Delta V = -15$ mV .....	48
Figura 43. Células ON: potencial de membrana $V_m$ [V] con $\Delta V = -60$ mV .....	49
Figura 44. Células ON: potencial de membrana $V_m$ [V] con $\Delta V = -45$ mV .....	49
Figura 45. Células ON: potencial de membrana $V_m$ [V] con $\Delta V = -15$ mV .....	50
Figura 46. Potencial de membrana $V_m$ [V] variando diámetro en OFF RGC ....	52
Figura 47. Potencial de membrana $V_m$ [V] variando diámetro en ON RGC .....	52
Figura 48. Análisis de la contribución de la corriente $I_{NaP}$ a la propagación del potencial de acción en las células ganglionares de la retina OFF y ON.....	54
Figura 49. Potencial de acción y diagrama de fase aplicando diferentes corrientes eléctricas en células ganglionares OFF.....	56
Figura 50. Potencial de acción y diagrama de fase aplicando diferentes corrientes eléctricas en células ganglionares ON.....	57
Figura 51. Variación del nº de disparos según el estímulo.....	57

Figura 52. Realización prueba DRI OCT Triton sobre un paciente .....	59
Figura 53. Corte horizontal durante prueba DRI OCT Trion.....	60
Figura 54. Ejemplo de rejilla sobre la que se realizan los cortes horizontales y verticales .....	60
Figura 55. Detalle del haz papilomacular .....	61
Figura 56. Geometría aproximada para el modelo de retina .....	61
Figura 57. Distribución de diámetros de los axones en el haz papilomacular ..	62
Figura 58. Modelo capa de fibras nerviosas, segmento de longitud 10 $\mu\text{m}$ .....	62
Figura 59. Malla modelo retina. ....	63
Figura 60. Potencial de membrana $V_m$ [V] en tres AIS de diferente diámetro ..	64
Figura 61. Potencial de membrana $V_m$ [V] en tres axones de diferente diámetro .....	64
Figura 62. Propagación del potencial de acción en tres instantes diferentes...	65

### 13. Índice de tablas.

Tabla 1. Parámetros geometría (primer modelo preliminar).....	18
Tabla 2. Parámetros materiales (primer modelo preliminar).....	20
Tabla 3. Parámetros geometría (segundo modelo preliminar) .....	27
Tabla 4. Parámetros materiales (segundo modelo preliminar).....	30
Tabla 5. Canales iónicos de las células ganglionares de la retina [4] .....	31
Tabla 6. Formulación optimizada de las corrientes iónicas .....	31
Tabla 7. Parámetros geometría (modelo axón amielínico).....	41
Tabla 8. Parámetros materiales (modelo axón amielínico) .....	42
Tabla 9. Canales iónicos de las células ganglionares OFF y ON [13].....	43
Tabla 10. Formulación de las corrientes iónicas para células OFF .....	44
Tabla 11. Formulación de las corrientes iónicas para células ON.....	44
Tabla 12. Valores iniciales variables de activación .....	46